

B2

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 207/32

⑬ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 409/12

C 07 D 405/12

A 61 K 31/40

A 61 K 31/435

A 61 K 31/38

A 61 K 31/335

DEUTSCHES



PATENTAMT

Behördenzettel

DE 28 31 850 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 28 31 850

⑫

Aktenzeichen:

P 28 31 850.5

⑬

Anmeldetag:

20. 7. 78

⑭

Offenlegungstag:

7. 2. 80

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑮ ⑮

⑯

Bezeichnung:

N-Arylsulfonylpyrrole, ihre Herstellung und diese enthaltende
therapeutische Mittel

⑰

Anmelder:

BASF AG, 6700 Ludwigshafen

⑱

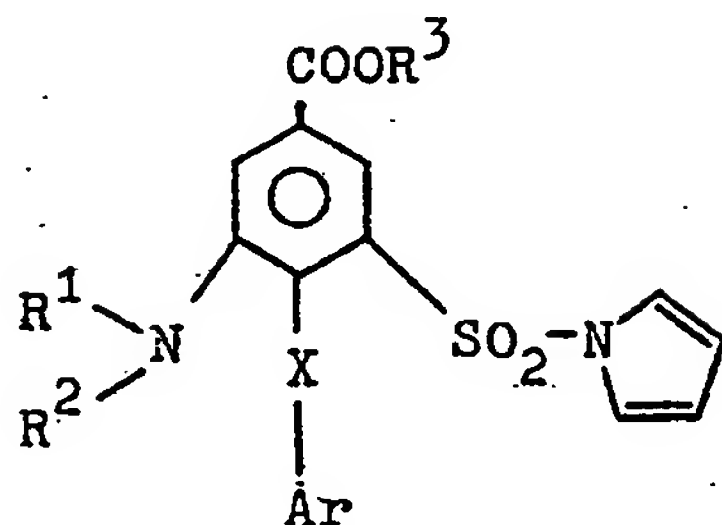
Erfinder:

Bliesener, Jens-Uwe, Dipl.-Chem. Dr.;
Geiss, Karl-Heinz, Dipl.-Chem. Dr.; Lenke, Dieter, Prof. Dr.;
6700 Ludwigshafen; Mueller, Claus D., Dr.med.vet., 6806 Viernheim

DE 28 31 850 A 1

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel 1



in der R^1 einen gesättigten, gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 bis 8 C-Atomen, einen ungesättigten Alkylrest mit 2 bis 8 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 C-Atomen im Ring, einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, der durch Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ring mit einem N-, O- oder S-Atom substituiert ist, wobei der Phenylring oder der heterocyclische Ring 1- bis mehrfach substituiert sein können, R^2 ein Wasserstoffatom, R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, R^3 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen, X ein Sauerstoff-, Schwefelatom oder die $>SO-$ oder $>NH-$ Gruppe und Ar einen gegebenenfalls 1- bis 3-fach substituierten Phenylring bedeuten, und ihre therapeutisch verwendbaren Ammonium-, Alkalimetall- oder Säureadditionssalze.

2. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, in denen R^1 einen Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen, einen Allylrest, einen Benzylrest, der im Phenyl gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Carboxy oder Brom substituiert

23/78 D/St 18.07.1978

- ist, einen Furylmethylrest oder einen Thienylmethyl-
rest, wobei der Thiophenring gegebenenfalls 1- bis
2-fach durch Methyl, Chlor oder Brom und der Furanring
gegebenenfalls durch Brom oder Methyl substituiert
5 ist,
R² ein Wasserstoffatom,
R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrro-
lidinring,
R³ ein Wasserstoffatom, Methyl oder Äthyl,
10 X ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, eine >SO- oder
 >NH- Gruppe und
Ar einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch Methyl,
Chlor oder Methoxy substituiert ist, bedeuten, und
ihre therapeutisch verwendbaren Ammonium-, Alkalime-
15 tall- oder Säureadditionssalze.
3. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R¹
n-Butyl, R² und R³ Wasserstoffatome, X ein
Schwefelatom und Ar Phenyl bedeuten.
20
4. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R¹
Benzyl, R² und R³ Wasserstoffatome, X ein Schwefelatom
und Ar Phenyl bedeuten.
- 25 5. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R¹
3-Thienylmethyl, R² und R³ Wasserstoffatome, X ein
Schwefelatom und Ar Phenyl bedeuten.
- 30 6. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R¹
2-Thienylmethyl, R² und R³ Wasserstoffatome, X ein
Schwefelatom und Ar Phenyl bedeuten.
- 35 7. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R¹
3-Thienylmethyl, R² und R³ Wasserstoffatome, X ein
Schwefelatom und Ar p-Chlorphenyl bedeuten.

8. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R^1 2-Furylmethyl, R^2 und R^3 Wasserstoffatome, X ein Schwefelatom und Ar Phenyl bedeuten.
- 5 9. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R^1 n-Butyl, R^2 und R^3 Wasserstoffatome, X ein Sauerstoffatom und Ar Phenyl bedeuten.
- 10 10. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R^1 Benzyl, R^2 und R^3 Wasserstoffatome, X ein Sauerstoffatom und Ar Phenyl bedeuten.
- 15 11. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R^1 3-Thienylmethyl, R^2 und R^3 Wasserstoffatome, X ein Sauerstoffatom und Ar Phenyl bedeuten.
- 20 12. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R^1 2-Thienylmethyl, R^2 und R^3 Wasserstoffatome, X ein Sauerstoffatom und Ar Phenyl bedeuten.
- 25 13. Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1, in der R^1 2-Furylmethyl, R^2 und R^3 Wasserstoffatome, X -NH- und Ar Phenyl bedeuten.
- 30 14. Therapeutisches Mittel, enthaltend neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der Formel 1 als Wirkstoff.
- 35

BASF Aktiengesellschaft

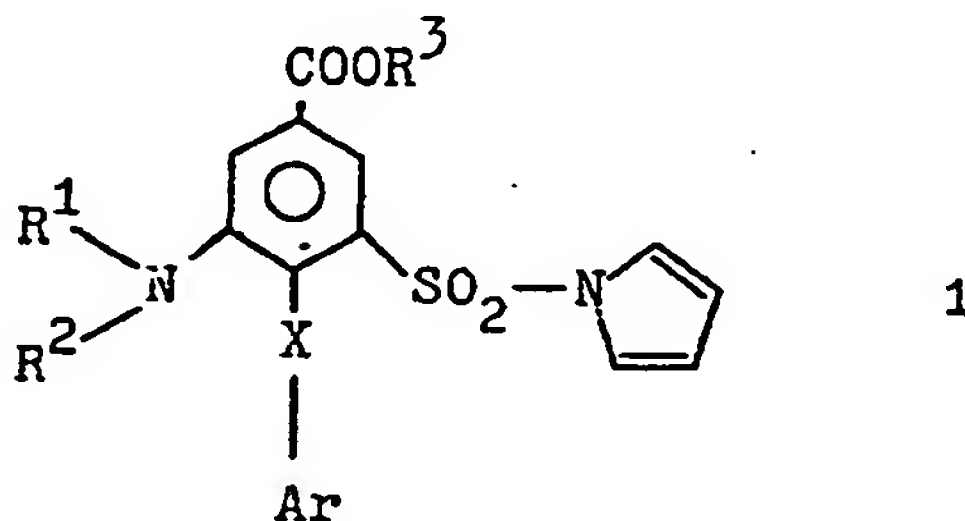
- 4 -

O.Z. 0050/033304

N-Arylsulfonylpyrrole, ihre Herstellung und
diese enthaltende therapeutische Mittel

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel 1

5



10

- in der R¹ einen gesättigten, gegebenenfalls substituierten
aliphatischen Rest mit 1 bis 8 C-Atomen, einen ungesättig-
15 ten Alkylrest mit 2 bis 8 C-Atomen,
einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 C-Atomen im Ring,
einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, der durch Phenyl oder
einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen
Ring mit einem N-, O- oder S-Atom substituiert ist, wobei
20 der Phenylring oder der heterocyclische Ring 1- bis mehr-
fach substituiert sein können,
R² ein Wasserstoffatom,
R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 6-
gliedrigen cycloaliphatischen Ring,
25 R³ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 5
C-Atomen,

L

X ein Sauerstoff-, Schwefelatom oder die $>SO-$ oder $>NH-$ Gruppe und Ar einen gegebenenfalls 1- bis 3-fach substituierten Phenylring bedeuten, und ihre therapeutisch verwendbaren Ammonium-, Alkalimetall- oder Säureadditionssalze,
5 die wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Für R^1 kommen als Alkylreste, geradkettige oder verzweigte, als Alkenylreste oder als Cycloalkylreste beispielsweise Methyl, Äthyl, n- oder i-Propyl, n-, i- oder sek.-Butyl, n-
10 oder i-Pentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl, Allyl, Methallyl oder 2-Butenyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl in Betracht.

Araliphatische Reste für R^1 sind beispielsweise Methylen, Äthylen-1,2 und Äthylen-1,1, die einen Phenyl-, Pyridyl-,
15 Furyl- oder Thienylring aufweisen, wobei der aromatische Ring 1- bis 2-fach durch Alkylgruppen mit 1- bis 4 C-Atomen, insbesondere Methyl oder Äthyl, Alkoxygruppen mit 1- bis 4 C-Atomen, insbesondere Methoxy und Äthoxy, Halogenatome, wie Fluor, Chlor oder Brom, Nitro, Amino oder Di-
20 alkylamino mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl, insbesondere Dimethylamino oder Diäthylamino, Cyano und Carboxy substituiert sein kann.

Für den Fall, daß R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring bilden, sind beispielsweise Pyrrolidinyll, Piperidinyll und Homopiperidinyll zu nennen.

Für R^3 kommen als Alkylreste insbesondere Methyl und Äthyl
30 in Betracht.

Substituierte Phenylreste für Ar sind beispielsweise 1- bis 3-fach durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen, z.B. Methyl oder Äthyl, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen, z.B.
35 Methoxy oder Äthoxy, Halogenatome, z.B. Fluor, Chlor oder

Brom, Nitrogruppen oder Dialkylaminogruppen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen z.B. Dimethylamino oder Diäthylamino, substituierte Reste.

- 5 Hervorzuhebende Verbindungen der Formel 1 sind solche, in der
R¹ einen Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen, einen Allylrest, einen Benzylrest, der im Phenyl gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Carboxy oder Brom substituiert ist, einen
10 2- oder 3-Furylmethylrest oder einen 2- oder 3-Thienylmethylrest, wobei der Thiophenring gegebenenfalls 1- bis 2-fach durch Methyl, Chlor oder Brom, und der Furanring gegebenenfalls durch Brom oder Methyl substituiert ist, R² ein Wasserstoffatom,
15 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinring,
R³ ein Wasserstoffatom, Methyl oder Äthyl,
X ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, eine >SO- oder -NH- Gruppe und
20 Ar einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch Methyl, Chlor oder Methoxy substituiert ist, bedeuten, und ihre therapeutisch verwendbaren Ammonium-, Alkalimetall- oder Säureadditionssalze.
- 25 Davon können als besonders bevorzugte Verbindungen solche hervorgehoben werden, in denen
R¹ n-Butyl, Benzyl, 3-Thienylmethyl, 2-Thienylmethyl, 2-Furylmethyl,
R² und R³ Wasserstoffatome,
30 X ein Schwefelatom, Sauerstoffatom oder -NH- und Ar Phenyl oder p-Chlorphenyl bedeuten.

Die Verbindungen der Formel 1 können, wenn R³ ein Wasserstoffatom bedeutet, in an sich üblicher Weise in ihre Ammonium- oder Alkalimetallsalze, insbesondere Natrium- und

35

Kaliumsalze, überführt werden. Gegenstand der Erfindung sind weiterhin auch die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, wie sie in üblicher Weise hergestellt und verwendet werden.

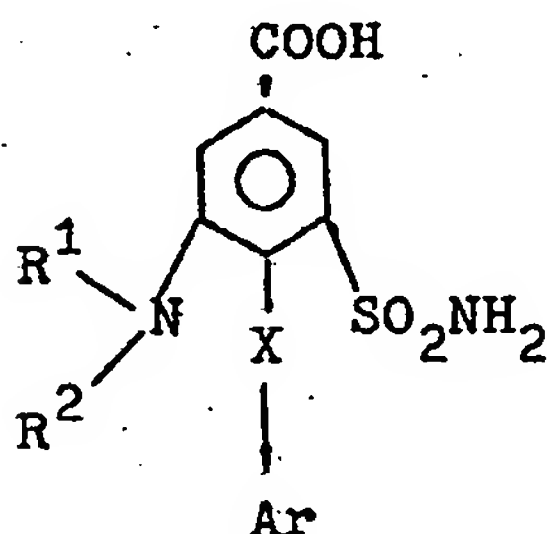
5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere können sie als Diuretika verwendet werden. Diuretika mit einer Sulfonamidgruppe sind bereits bekannt. Weiterhin ist für diese Verbindungen bekannt, daß eine Substitution der beiden Protonen an der Sulfonamidgruppe zu einem beträchtlichen Wirkungsabfall bis zum Wirkungsverlust führt. Demgegenüber wurde bei den erfindungsgemäßen Verbindungen überraschenderweise eine hohe Wirkungsstärke gefunden.

15

Die Tatsache, daß die diuretische Wirksamkeit von Sulfonamidverbindungen durch Substitution am Amidstickstoff verringert wird, geht aus der Literatur, beispielsweise W. Liebenow, F. Leuschner, Arzneim.-Forsch. 25, 240- (1975), M.L. Höfle et al J. Med. Chem. 11, 970- (1968), J.M. Sprague, Ann. N.Y. Acad.-Sci. 71, 328- (1958) oder Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band XXIV, S. 268- (1969), Springer-Verlag, hervor.

25 Die Verbindungen der Formel 1 werden hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel 2



In der R^1 , R^2 , X und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel 3

5

3

in der W für ein Chloratom, einen Alkoxyrest mit 1 bis 5 C-Atomen im Alkyl oder einen Carbalkoxyrest mit 1 bis 5 C-Atomen im Alkyl steht, in an sich üblicher Weise umgesetzt und wobei die erhaltene Carbonsäure gegebenenfalls in ihren Ester, ein erhaltener Thioäther gegebenenfalls in das Sulfoxid oder die erhaltene Verbindung der Formel 1 in ein therapeutisch verwendbares Ammonium-, Alkali- oder Säureadditionssalz überführt wird.

15

In der Ausgangsverbindung 3 stellen die Reste W bevorzugt Methoxy-, Äthoxy-, Carbomethoxy- und Carboäthoxyreste dar. Die besonders bevorzugte Ausgangsverbindung ist das 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran.

20

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Eisessig oder wäßriger Essigsäure unter Erhitzen bis zum Siedepunkt, wie es beispielsweise von J.W.F. Wasby, K. Chan in Synth. Commun. 3, 303 ff (1973) oder von A.D. Josey und E.L. Jenner in J. Org. Chem., Band 27, S. 2466-2470 (1962) beschrieben wird.

25

In einer anderen Verfahrensweise werden die Ausgangsverbindungen 2 und 3 in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Äthylbenzol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, o-, m-, p-Xylol, Isopropylbenzol, Methylnaphthalin, einem aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoff, wie Ligroin, Petroläther, Heptan,

35

Hexan, Cyclohexan oder entsprechenden Gemischen in Gegenwart einer katalytischen Menge einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise p-Toluolsulfonsäure, bei Temperaturen von 40 bis 200°C, vorzugsweise von 60 bis 150°C, drucklos oder unter Druck umgesetzt.

Von den genannten Lösungsmitteln sind Cyclohexan und Toluol bevorzugt. Als Ausgangsverbindungen 2 können auch die Niederalkylester verwendet werden.

10

Erhaltene Ester der Formel 1 lassen sich durch dem Fachmann bekannte Verfahren in die Säure überführen und in umgekehrter Weise erhaltene Säuren in ihre Ester. Ebenso werden erhaltene Thioäther in an sich üblicher Weise in die Sulfoxide überführt.

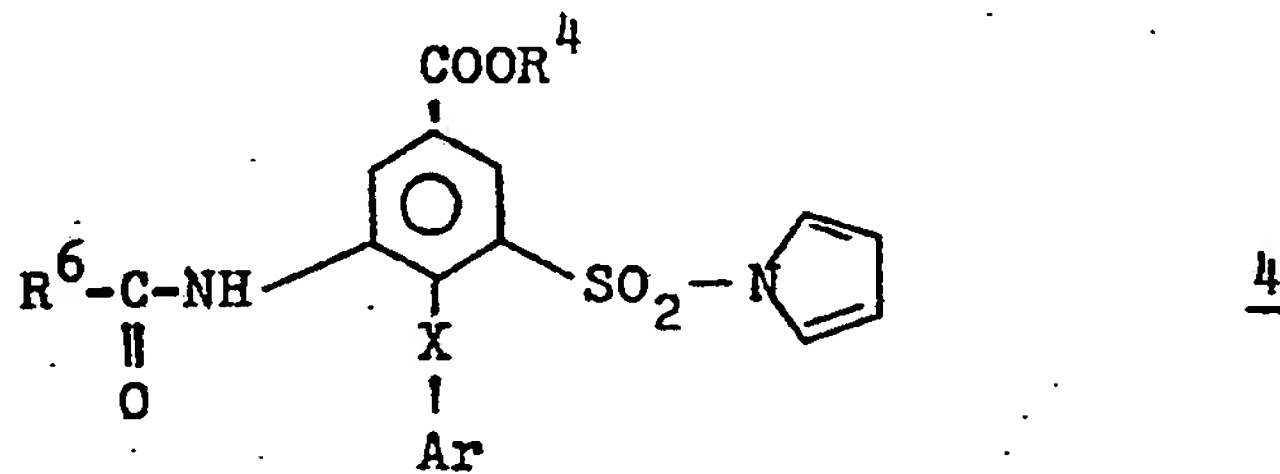
15

Die Ausgangsverbindungen der Formel 2 sind bekannt oder können beispielsweise nach den in den DE-OS 19 64 503 und 24 19 970 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 können weiterhin hergestellt werden, indem man eine Acylamino-Verbindung der Formel 4

25



30

in der R^4 einen Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen, X ein Sauerstoff-, Schwefelatom oder die $-\text{NH}-$ Gruppe, Ar einen gegebenenfalls 1- bis 3-fach substituierten Phenylring und

35

R^6 einen gesättigten, gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 bis 7 C-Atomen, Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ring mit einem N-, O- oder S-Atom, wobei der Phenylring oder der heterocyclische Ring 1 bis mehrfach substituiert sein kann, oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen, der substituiert ist durch Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ring mit einem N-, O- oder S-Atom, wobei der Phenylring oder der heterocyclische Ring 1 bis mehrfach substituiert sein kann, bedeuten, in an sich bekannter Weise mit einem Borhydrid in Gegenwart einer Lewis-Säure reduziert und den erhaltenen Ester gegebenenfalls verseift und einen erhaltenen Thioäther gegebenenfalls in das Sulfoxid überführt.

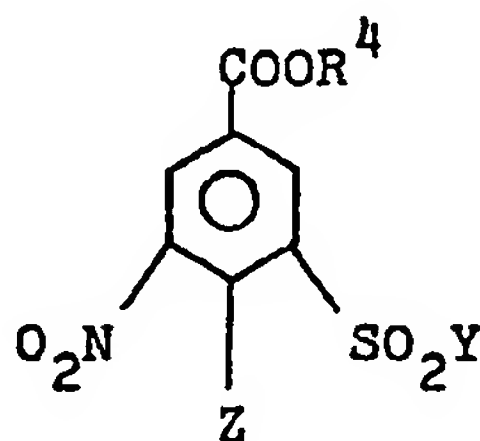
Nach diesem Verfahren können nicht alle erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel 1 hergestellt werden. Die bevorzugten Bedeutungen für R^6 sind daher Methyl, Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, Phenyl, gegebenenfalls durch Methoxy, Brom oder Methyl einfach substituiertes Phenyl, 2- oder 3-Thienyl, im Ring gegebenenfalls durch Chlor, Brom oder Methyl ein oder zweifach substituiert, 2- oder 3-Furyl, im Ring gegebenenfalls durch Brom oder Methyl einfach substituiert.

Die Reduktion der Carbonylgruppe kann beispielsweise unter den in der DE-OS 24 53 548 beschriebenen Bedingungen erfolgen. Zweckmäßigerweise wird sie in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von -20°C bis 100°C durchgeführt. In der bevorzugten Ausführungsform wird die Reaktion mit Diboran in Gegenwart von Aluminiumchlorid, Titan-tetrachlorid oder Borfluorid, bzw. seiner Addukte, wie beispielsweise Borfluoridätherat, als Lewis-Säure in einem Äther als Lösungsmittel durchgeführt.

- In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird die zu reduzierende Verbindung der Formel 4 in Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Äthylenglykoldimethyläther als Lösungsmittel mit Bortrifluorid bzw. seinem Ätherat vorgelegt und bei 0°C - 40°C durch Zugabe von Natriumborhydrid in fester Form oder als Suspension in einem geeigneten Lösungsmittel Diboran in situ erzeugt und dadurch die Reduktion durchgeführt.
- 10 Interessanterweise erfolgt die Reduktion ohne Spaltung der recht labilen SO₂-N-Bindung und die Pyrrol-Verbindung erleidet in Gegenwart von Lewis-Säuren keine Nebenreaktionen, wie es u.U. zu erwarten wäre, (vgl. Gossauer "Die Chemie der Pyrrole", Springer Verlag 1974 S. 324).
- 15 Gegebenenfalls werden die entsprechenden Säuren der Formel 1, in der R³ ein Wasserstoffatom bedeutet, in an sich bekannter Weise durch alkalische oder saure Verseifung eines erhaltenen Esters erhalten. Bevorzugt erfolgt die
- 20 Hydrolyse in wäßriger Lösung mit äquimolekularer Menge an Base, bevorzugt Natronlauge, bei Temperaturen zwischen 20 - 100°C.
- Da N-acylierte Pyrrole unter basischen Bedingungen sehr
- 25 leicht gespalten werden (Gossauer "Die Chemie der Pyrrole", Springer-Verlag Berlin 1974, S. 324), ist es überraschend, daß die Hydrolyse der Estergruppe unter Erhalt der N-Sulfonylpyrrolgruppe gelingt.
- 30 Herstellung von Zwischenprodukten für die Ausgangsverbindungen der Formel 2 und 4 und Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel 2 und 4:

4-Halogen-3-halogensulfonyl-5-nitrobenzoesäure bzw. ihre Alkalimetallsalze oder Niedrigalkylester der allgemeinen Formel 5

5

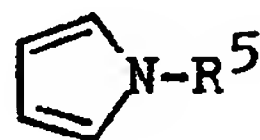


5

10

in der Y und Z jeweils ein Halogenatom, wie Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten und R^4 für ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom oder eine Niedrigalkylgruppe, insbesondere Methyl oder Äthyl, steht, können mit einem Pyrrol der allgemeinen Formel 6,

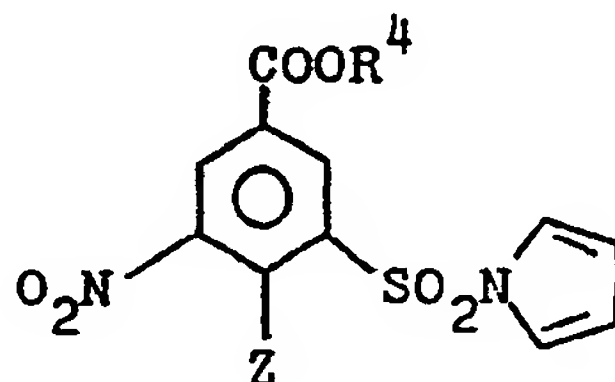
15



6

20 in der R^5 ein Metallatom der ersten Hauptgruppe bedeutet, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von -20°C und 200°C zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 7,

25



30

7

35

In der R^4 und Z die für Formel 5 genannten Bedeutungen aufweisen, umgesetzt werden.

Als geeignete Alkalimetalle für R^5 sind zu nennen:

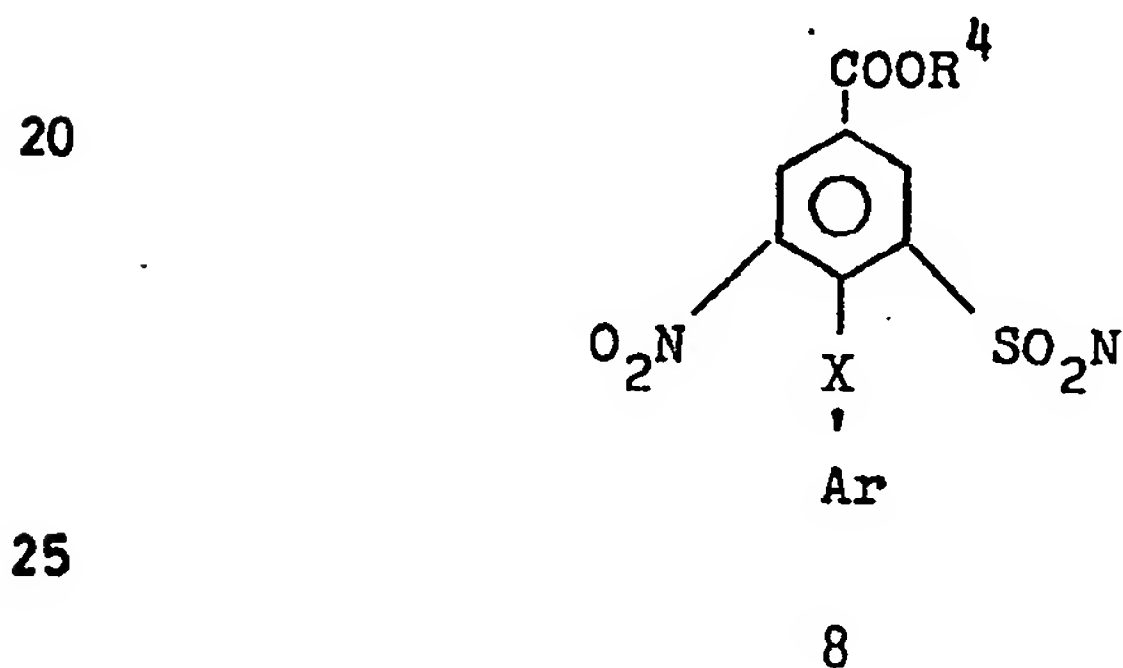
- 5 Lithium, Natrium und Kalium. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Äthylenglykoldimethyläther, Diäthylenglykoldimethyläther, Tetramethyläthylendiamin und Toluol. Die Pyrrole der Formel 6 können
10 in an sich bekannter Weise, A. Gossauer "Die Chemie der Pyrrole", Springer-Verlag Berlin, 1974, S. 169 f., aus Pyrrol durch Reaktion mit einer Alkalimetallverbindung in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, bevorzugt im gleichen Lösungsmittel, das zur Reaktion
15 mit Verbindungen 5 benutzt wird, hergestellt werden. Geeignete Basen sind beispielsweise Alkalimetallalkoholate, Alkalimetallamide, Alkalidimetallhydride, Alkyl- oder Arylalkalimetall-Verbindungen und die Alkalimetalle, z.B. Kaliumtertiärbutylat, Natriumamid, Natriumhydrid, Kalium-
20 hydrid, n-Butyllithium, n-Butylnatrium, Natrium und Kalium.

Wie aus der Literatur bekannt ist, E.P. Papadopoulos u. N.F. Haider, Tetra. Lett. 1968, 1721, verläuft die Umsetzung von Arylsulfonylchloriden mit Pyrrolkalium nur
25 dann zufriedenstellend, wenn der Benzolkern entweder unsubstituiert ist oder in p-Stellung eine Gruppe mit +M-Effekt, wie z.B. ein Halogenatom oder einen CH_3O -Rest, trägt. Durch Einführung einer p-Nitrogruppe sinkt die Ausbeute drastisch auf 26 % gegenüber 87 % bei Benzolsulfochlorid.
30

Es ist daher überraschend und nicht vorhersehbar, daß die Umsetzung der Verbindungen der Formel 5, in denen der Benzolring außer einer Nitrogruppe weitere elektronegative
35 Gruppen trägt, ebenfalls im gewünschten Sinne abläuft.

In der bevorzugten Ausführungsform werden Pyrrole der Formel 6 in einem Äther als Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 150°C mit einer Verbindung der Formel 5 umgesetzt. Besonders bevorzugt ist die Reaktion der Pyrrole 6, in denen R⁵ ein Kaliumatom bedeutet, in Tetrahydrofuran bei 0 - 80°C mit einer Verbindung der Formel 5, in der R⁴ Methyl oder Äthyl und Y und Z je ein Chloratom bedeuten. Die Pyrrol-Verbindung 6, in der R⁵ Kalium bedeutet, wird nach literaturbekanntem Verfahren aus Pyrrol mit elementarem Kalium als Lösung in Tetrahydrofuran hergestellt und ohne Isolierung weiter umgesetzt.

In der nächsten Stufe werden Verbindungen der allgemeinen Formel 7 mit einer Verbindung ArXH, in der Ar die für Formel 2 angegebene Bedeutung hat und X ein Sauerstoff-, Schwefelatom oder die Gruppe >NH bedeutet, zu N-Sulfonylpyrrolen der Formel 8



in der R⁴, X und Ar die hier angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt.

30 Als Verbindungen der Formel ArXH können beispielsweise verwendet werden:

35 Thiophenol, 2-Methylthiophenol, 3-Methylthiophenol, 4-Methylthiophenol, 4-Äthylthiophenol, 2-Methoxythiophenol,

5-Methoxythiophenol, 4-Methoxythiophenol, 4-Äthoxythiophenol, 2-Chlorthiophenol, 4-Chlorthiophenol, 3,4-Dichlorthiophenol, 3-Dimethylaminothiophenol, 4-Dimethylaminothiophenol, 4-Aminothiophenol, 4-Acetaminothiophenol, Phenol, Anilin und analog dem Thiophenol substituierten Phenole und Aniline. Etwa zusätzlich vorhandene funktionelle Gruppen in ArXH, wie weitere OH-, NH₂- oder SH-Gruppen, können durch übliche Schutzgruppen, z.B. Acylierung, blockiert werden.

10

Die Reaktion kann mit oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Vorteilhafter ist es, ein Lösungsmittel zu verwenden. Besonders geeignet sind organische Lösungsmittel, wie Äther und tertiäre Amide, insbesondere Tetrahydrofuran, Glykoldimethyläther, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Die Verbindungen ArXH werden als solche in Gegenwart von Basen oder aber in Form ihrer Alkalimetallsalze eingesetzt. Als Basen kommen Alkalihydroxyde, -alkoholate, -amide und -hydride zur Anwendung. Besondere Bedeutung haben die Thiophenol und Phenol-Derivate, die wie bereits aufgezeigt, substituiert sein können.

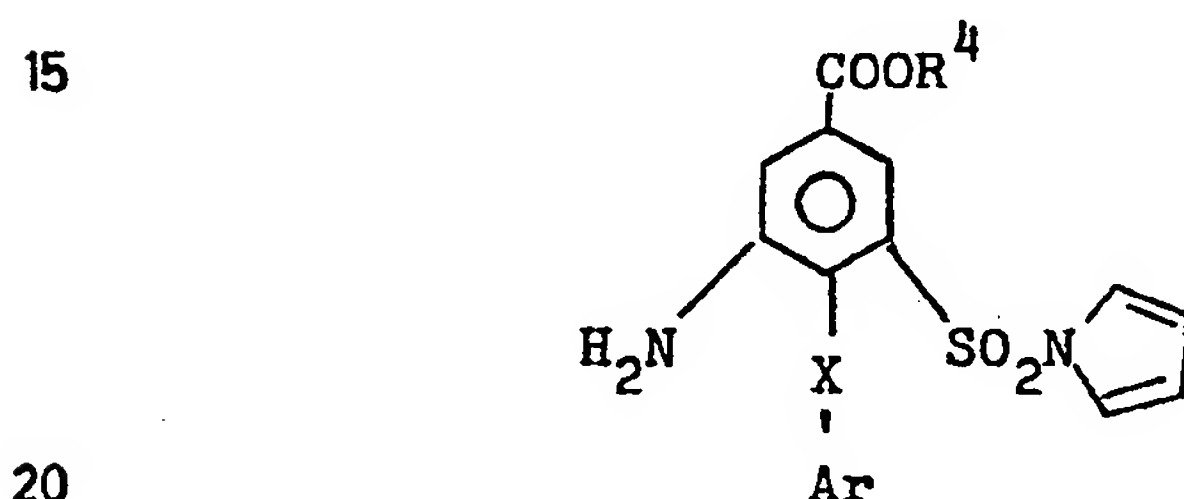
Da bekanntlich N-acylierte Pyrrole unter alkalischen Bedingungen sehr leicht gespalten werden, Gossauer, "Die Chemie der Pyrrole", Springer-Verlag, Berlin 1974, S. 324, war es nicht vorherzusehen, daß unter den obigen Bedingungen die N-Sulfonylpyrrol-Gruppe erhalten bleibt. Weiter war es überraschend, daß zum Austausch von Z gegen XAr Temperaturen von über 100°C, wie sie in DOS 25 18 999 für die Umsetzung ähnlicher Verbindungen empfohlen wurden, nicht notwendig sind, da die Reaktion bereits unterhalb 100°C mit ausreichender Geschwindigkeit abläuft.

Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung einer Verbindung in einem Äther als Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, bei Temperaturen von 0°C bis 80°C durchgeführt.

Hierbei kommen insbesondere die Natrium- oder Kaliumsalze
der Verbindungen ArXH zur Anwendung oder die Umsetzungen
werden in Gegenwart eines Natrium- oder Kaliumalkoholats,
wie Natriummethylat oder Kaliumtertiärbutylats, durchge-
5 führt.

Die Verbindungen der Formel 8, in denen X für SO steht,
erhält man aus dem entsprechenden Thioäther durch Oxyda-
tion nach literaturbekannten Verfahren, wie durch Oxyda-
10 tion mit H_2O_2 oder Peressigsäure.

Die Reduktion der Nitrogruppe in Verbindungen der Formel 8
zu den Verbindungen der Formel 9,



9

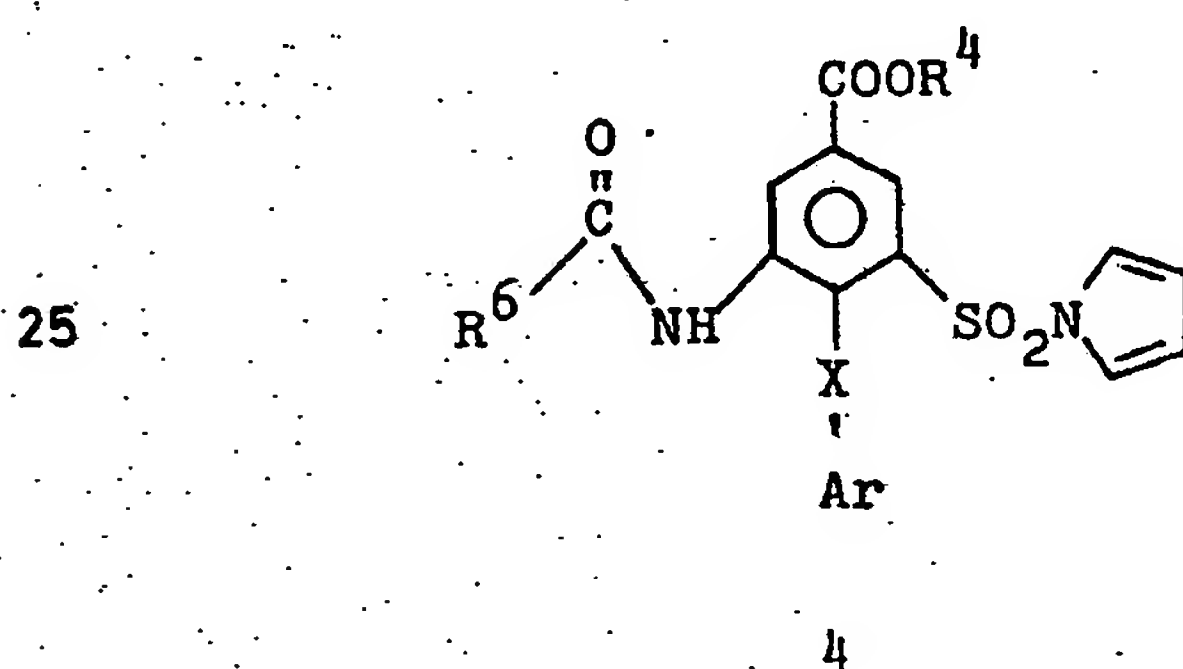
in denen R^4 , X und Ar die für Formel 8 angegebenen Bedeu-
tungen haben, erfolgt in an sich bekannter Weise durch
25 katalytische Hydrierung.

Die katalytische Reduktion erfolgt in einem Lösungsmittel
in Gegenwart eines Katalysators, wie z.B. Palladium, Pla-
tin oder Raney-Nickel auf einem geeigneten Trägermaterial.
30 Als Lösungsmittel wurden vorzugsweise organische Lösungs-
mittel, wie Methanol, Äthanol, Essigester, Tetrahydrofu-
ran, Dioxan oder Dimethylformamid, verwendet. Man hydriert
bei Raumtemperatur und Normaldruck oder bei erhöhter Tem-
peratur, gegebenenfalls unter Druck im Autoklaven, wobei
35

die Bedingungen so gewählt werden, daß der Pyrrol-Rest bei der Hydrierung erhalten bleibt.

Aus der Literatur ist bekannt, daß Pyrrole mit elektronegativen Substituenten am Stickstoffatom, wie z.B. eine Benzoylgruppe oder eine Äthoxycarbonylgruppe, leicht und unter milden Bedingungen zu Pyrrolidinen hydriert werden J.L. Rainey u. H. Adkins JACS 61, 1104 (1939) . Es war daher überraschend und nicht vorherzusehen, daß die Hydrierung der Verbindungen 8 unter Erhalt des Pyrrolringes zu den gewünschten Verbindungen der Formel 9 führt.

Die erhaltenen Amine der Formel 9 können mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R^6COL , wobei R^6 einen aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen Rest bedeutet und L ein Halogenatom, wie Chlor oder Brom, oder den Rest eines aktivierten Esters oder eines gemischten oder symmetrischen Anhydrids darstellt, wobei im letzteren Fall L die Gruppe $O-CO-R^6$ bedeutet, zu einer Verbindung der Formel 4



30 umgesetzt werden.

Bevorzugte Acylierungsmittel sind z.B. Acetylchlorid, n-Buttersäurechlorid, n-Buttersäureanhydrid, Propionylchlorid, n-Valeroylchlorid, Benzoylchlorid, 2- bzw. 3-Furancarbonsäurechlorid, 2- bzw. 3-Thiophencarbonsäurechlorid.

Die Acylierung erfolgt in an sich bekannter Weise, es war jedoch nicht vorherzusehen, daß die Reaktionen der N-Sulfonylpyrrole 9 mit den Verbindungen R^6COL in guter Ausbeute saubere Produkte vom Typ 4 liefern, da bekanntlich Pyrrole ebenfalls sehr leicht acyliert werden können und erwartungsgemäß schlecht auftrennbare Gemische auftreten sollten
 R.A. Jones, G.P. Bean "The Chemistry of Pyrroles", Acad. Press, N.Y., 1977, S. 159 f, J. Chem. Soc., C, 1970, 2563.

Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus bilden, können, wie in der DE-OS 2 461 601 für die Synthese ähnlicher Verbindungen beschrieben, auch durch Umsetzung eines Amins der Formel 9 mit einer Verbindung der Formel 10,



10

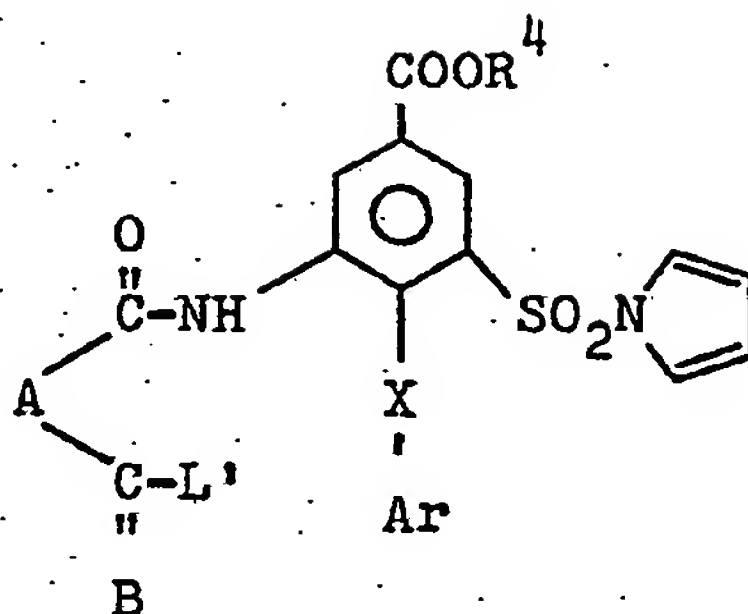
20

in der A für einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest mit 1 bis 5 C-Atomen steht und B ein Sauerstoffatom oder H_2 bedeutet, L und L' gleiche oder verschiedene Abgangsgruppen darstellen, wobei L und L', wenn B für O steht, ein Halogenatom, insbesondere Chlor oder Brom, einen aktivierten Ester, ein gemischtes Anhydrid oder L und L' zusammen ein gemeinsames O-Atom bilden, während, wenn B H_2 bedeutet, L die oben angegebene Bedeutung hat und L' ein Halogenatom wie z.B. Chlor, Brom, Jod oder einen Sulfonsäureester bedeuten kann, entweder in einem Schritt oder nach Isolierung einer Zwischenstufe der Formel 11,

35

2831850

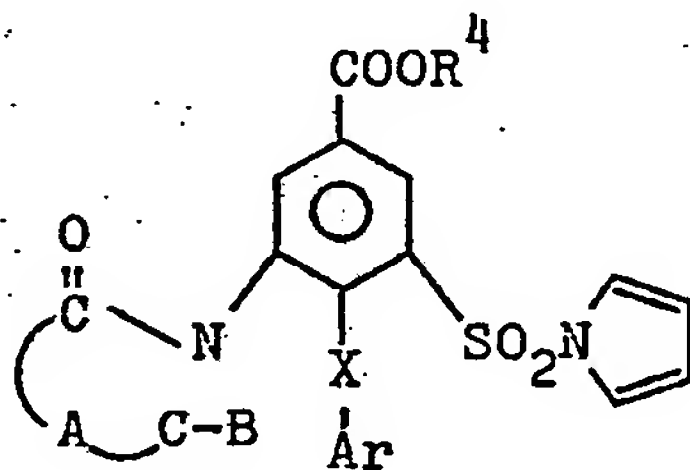
5



11

- 10 wobei R^4 , X, Ar, A, B und L' die obigen Bedeutungen besitzen und L' im Falle $B=O$ auch OH bedeuten kann, und anschließend der Cyclisierung durch Temperaturerhöhung und/oder Zugabe einer Base zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 12,

15



20

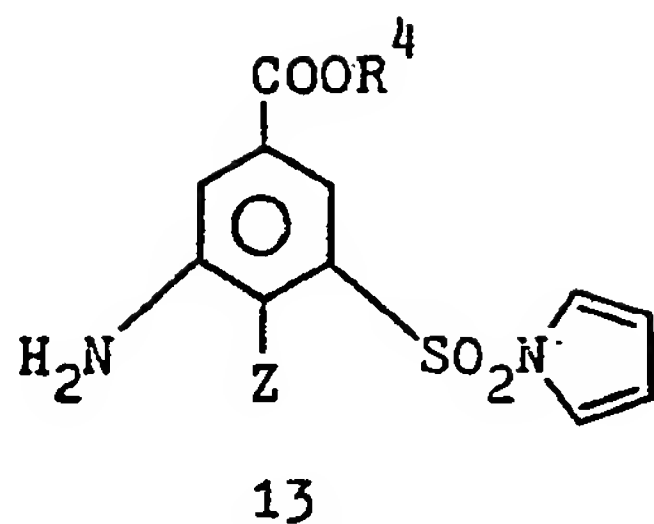
12

- 25 wobei R^4 , X, Ar, A und B obige Bedeutung besitzen und nachfolgender Reduktion, wie oben für die Verbindungen 4 beschrieben, erhalten werden. Wie bei den oben beschriebenen Acylierungen der Verbindung 9 zu Verbindung 4 war es auch hier überraschend, daß die gewünschten Produkte 12 in reiner Form isoliert werden konnten.

- 30 Nach einer weiteren Ausführungsform können Verbindungen der allgemeinen Formel 7 nach der Reduktion zu den aromatischen Aminen der allgemeinen Formel 13,

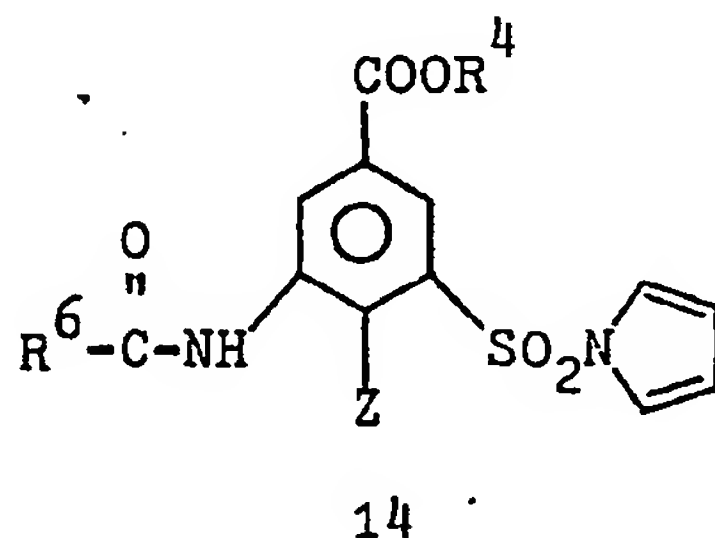
35

5



wobei R^4 und Z die in Formel 7 angegebenen Bedeutungen haben mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $R^6\text{COL}$ zu einer Verbindung der Formel 14

10



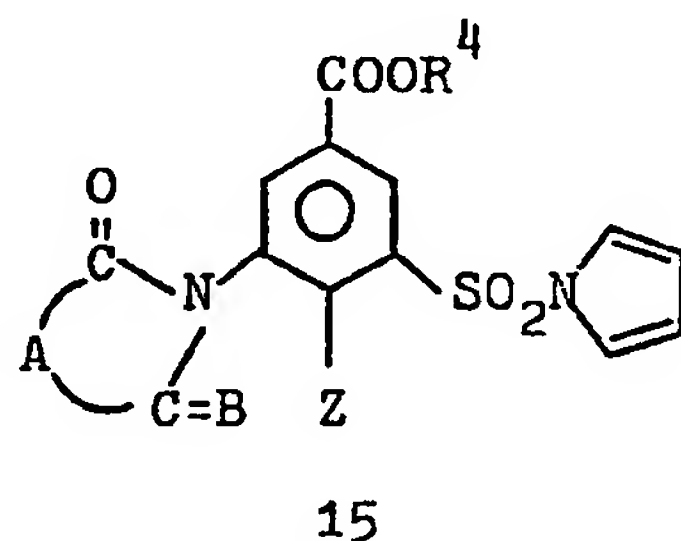
15

wobei R^4 und R^6 die für Formel 4 und Z die für Formel 7 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt werden und anschließend durch Reaktion mit einer Verbindung ArXH in eine Verbindung der Formel 4 umgewandelt werden.

20

Analog können Verbindungen der Formel 15,

25



30

wobei R^4 , A und B die für Formel 12 und Z die für Formel 7 genannten Bedeutungen haben, durch Reaktion eines Amines 13 mit einer Verbindung 10 hergestellt und durch anschließende Umsetzung mit ArXH in eine Verbindung 12

35

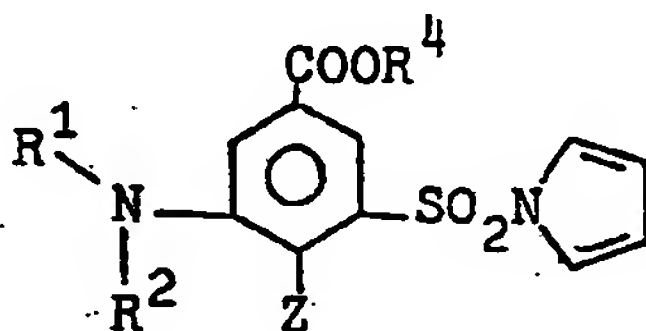
Übergeführt werden, die nach dem oben beschriebenen Verfahren in die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1, in der R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus bilden, umgewandelt werden.

5

Für die Bedingungen dieser Reaktionen und für ihr überraschendes Gelingen gilt das oben Gesagte für die Umwandlungen der analogen Verbindungen.

- 10 Weiterhin können Verbindungen der Formel 14 und 15 nach dem oben beschriebenen Verfahren für die Umwandlung von 4 in 1 mit Borhydriden zu Verbindungen 16,

15

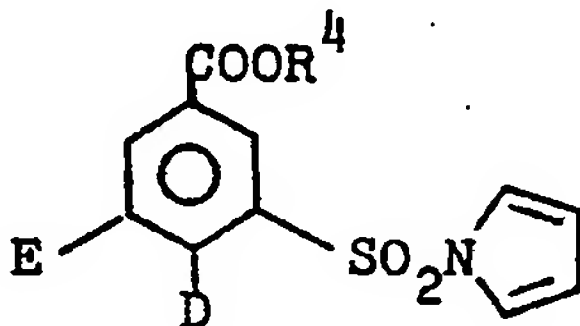


16

- 20 wobei R^1 , R^2 und R^4 die für Formel 1 und Z die für Formel 7 genannten Bedeutungen haben, reduziert und anschließend mit Verbindungen $ArXH$, gegebenenfalls nach Hydrolyse, in die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 übergeführt werden.

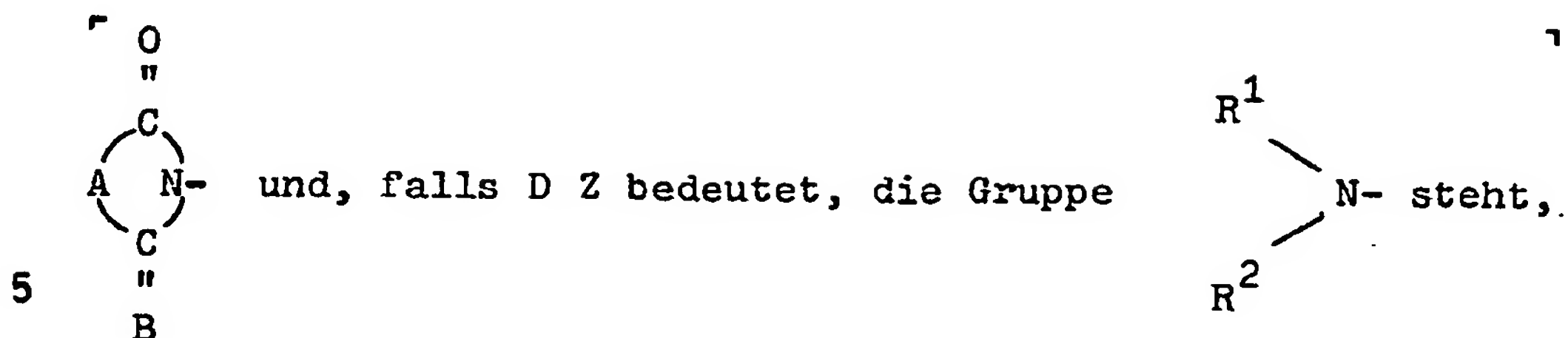
- 25 In einer weiteren Ausführungsform des vorliegenden Verfahrens können Verbindungen der allgemeinen Formel 17,

30

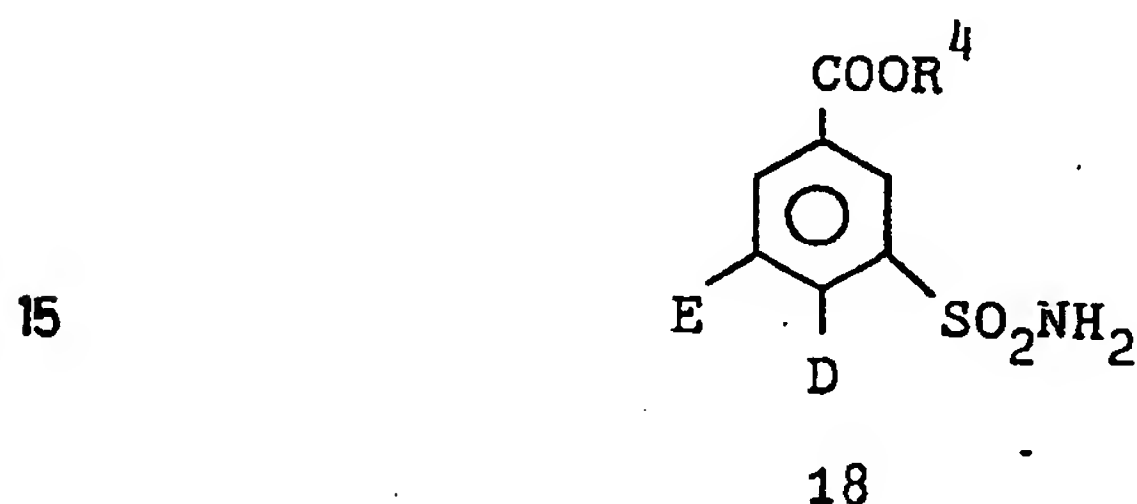


17

- 35 in denen D für Z oder die Gruppe XAr und E einen der Reste NO_2 , R^6CONH ,



wobei R^1 , R^2 , R^4 , A, B, X, Z und Ar die oben für Formeln 1, 12 und 7 angegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung eines Sulfonamides der allgemeinen Formel 18 (DOS 1 768 607, DOS 1 964 503, DOS 2 419 970, DOS 2 453 548)



20 wobei R^4 , D und E obige Bedeutung besitzen, nach dem oben beschriebenen Verfahren mit 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen hergestellt werden. Diese neuen Verbindungen können als Zwischenstufen in die verschiedenen oben erwähnten Verfahren eingesetzt werden.

25 Gegenstand der Erfindung sind auch therapeutische Mittel oder Zubereitungen, die neben üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln eine Verbindung der Formel 1 als Wirkstoff enthalten. Die therapeutischen Mittel können nach dem Fachmann an sich bekannten Methoden entsprechend der ge-
30 wünschten Applikationsart erhalten werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung in keiner Weise beschränken, sondern lediglich erläutern. Die Verbindungen der folgenden Beispiele sind neben den analytischen
35 Daten auch durch spektroskopische Methoden (IR, NMR) in ihrer Struktur gesichert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

- 5 A) Eine Mischung von 15 ml Eisessig, 1 mMol einer Verbindung der Formel 2 und 1,5 mMol 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran wird unter Rückfluß gekocht. Durch Entnahme von Proben wird die Beendigung der Reaktion dünnschichtchromatografisch überprüft. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck fast bis zur Trockene eingengt und der Rückstand auf ca. 20 ml Eiswasser gegeben. 10 Das ausgeschiedene Rohprodukt wird abgesaugt und getrocknet. In den Fällen, bei denen das Produkt in öli-ger Form anfällt, wird die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Je 15 nach Reinheit des Rohproduktes wird die erhaltene Verbindung der Formel 1 durch Umkristallisation aus Äthanol oder Essigester/n-Hexan oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel Methylenchlorid/ 20 Essigester isoliert. Die Ausbeuten liegen zwischen 40 und 96%.

25 Die in den folgenden Beispielen 1 bis 27 angegebenen Verbindungen werden nach dieser Arbeitsvorschrift dargestellt.

- 30 B) Eine Mischung von 10 mMol einer Verbindung der Formel 2, 15 mMol 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran und 0,25 g p-Toluolsulfonsäure in 150 ml Toluol wird unter Rückfluß am Wasserabscheider gekocht. Durch Entnahme von Proben wird die Beendigung der Reaktion dünnschichtchromatographisch überprüft. Danach wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt und je nach Reinheit des Rohproduktes wird die erhaltene Verbindung der 35 Formel 1 durch Umkristallisation aus Äthanol oder Essigester/n-Hexan oder durch Säulenchromatographie

an Kieselgel mit dem Laufmittel Methylenchlorid/Essigester
isoliert.

Die in den folgenden Beispielen 1 bis 27 angegebenen Verbin-
5 dungen werden nach dieser Vorschrift praktisch in gleicher
Ausbeute erhalten.

10

15

20

25

30

35

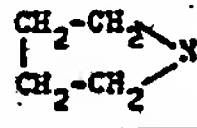
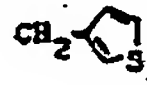
2831850

BASF Aktiengesellschaft

- 25 -

O.Z. 0050/033304

Formel 1 ($R^3 = H$)

Beispiel Nummer	R^1	R^2	X	Ar	Fp °C	C	H	N	O	S	Cl	Br
1	C_2H_5	H	S	C_6H_5	182-183	ber. 56,7 gef. 57,0 $C_{19}H_{18}O_4S_2N_2$	4,5 4,7	6,9 7,0 M = 402,5	13,9 16,0 15,5	15,9 15,5	-	-
2	$CH_2CH_2CH_3$	H	S	C_6H_5	181-182	ber. 57,7 gef. 57,9 $C_{20}H_{20}O_4S_2N_2$	4,8 4,8	6,7 6,7 M = 416,5	15,4 15,4	15,4 15,4	-	-
3	$CH_2CH=CH_2$	H	S	C_6H_5	175-178	ber. 57,9 gef. 58,2 $C_{20}H_{18}O_4S_2N_2$	4,8 4,4	6,8 6,6 M = 414,5	15,4 15,6	15,3 15,2	-	-
4	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	S	C_6H_5	166-167	ber. 58,5 gef. 58,8 $C_{21}H_{22}O_4N_2S_2$	5,1 5,0	6,5 6,6 M = 431	14,9 15,2	14,9 14,7	-	-
5	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	O	C_6H_5	166-167	ber. 60,9 gef. 61,0 $C_{21}H_{22}O_5N_2S$	5,4 5,7	6,8 6,8 M = 418,5	19,3 19,2	7,7 7,6	-	-
6	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	S	C_6H_5	179-182	ber. 59,4 gef. 59,7 $C_{22}H_{24}O_4N_2S_2$	5,4 5,5	5,3 6,5	14,8 14,2	14,8 14,1	-	-
7			O	C_6H_5	208-210	ber. 61,2 gef. 61,1 $C_{21}H_{20}O_5N_2S$	4,9 5,1	6,3 5,7 M = 412	19,2 19,3	7,8 7,7	-	-
8	$CH_2C_6H_5$	H	S	C_6H_5	218-220	ber. 62,1 gef. 62,1 $C_{24}H_{20}O_4N_2S_2$	4,3 4,4	6,0 6,1 M = 468,5	13,8 13,5	13,8 13,4	-	-
9	$CH_2C_6H_5$	H	O	C_6H_5	90-91	ber. 62,6 gef. 62,7 $C_{24}H_{20}O_5N_2S_2CH_3CO_2C_2H_5$	5,4 5,0	5,2 5,3 M = 537,6	20,8 20,3	6,0 6,0	-	-
10	$CH_2C_6H_5$	H	SO	C_6H_5	218-219	ber. 60,0 gef. 59,8 $C_{24}H_{20}O_5N_2S_2$	4,2 4,5	5,8 5,8 M = 480,5	16,6 16,8	13,3 13,2	-	-
11	$CH_2C_6H_5$	H	S	p- $CH_3-C_6H_4$	212-215	ber. 62,7 gef. 62,4 $C_{25}H_{22}O_4N_2S_2$	4,6 4,5	5,9 5,9 M = 478,6	13,4 13,0	13,4 13,3	-	-
12	$CH_2C_6H_5$	H	S	p- $Cl-C_6H_4$	195-200	ber. 57,8 gef. 57,9 $C_{24}H_{19}O_4N_2S_2Cl$	3,8 3,9	5,6 5,5 M = 499	12,8 13,2	12,8 12,9	7,1 7,1	-
13	$CH_2C_6H_5$	H	S	p- $CH_3O-C_6H_4$	193-196	ber. 60,7 gef. 60,8 $C_{25}H_{22}O_5N_2S_2$	4,5 4,6	5,7 5,5 M = 498,6	16,2 15,5	13,0 12,7	-	-
14		H	S	C_6H_5	192-194	ber. 56,1 gef. 56,0 $C_{22}H_{18}O_4N_2S_3$	3,9 3,7	5,9 5,8 M = 470,6	13,6 13,4	20,4 20,3	-	-
15	"	H	O	C_6H_5	174-176	ber. 58,1 gef. 58,3 $C_{22}H_{18}O_5N_2S_2$	4,0 4,3	6,1 6,0 M = 454,5	17,6 17,8	14,1 13,9	-	-
16	"	H	S	p- $Cl-C_6H_4$	212-214	ber. 52,3 gef. 51,9 $C_{22}H_{17}O_4N_2S_3Cl$	3,4 3,5	5,5 5,6 M = 505	12,6 12,4	19,0 18,7	7,0 7,5	-
17	"	H	S	p- $CH_3-C_6H_4$	205-207	ber. 57,0 gef. 56,5 $C_{23}H_{20}O_4N_2S_3$	4,1 4,2	5,7 5,7 M = 485	13,2 13,2	19,8 19,2	-	-
18	"	H	S	p- $CH_3O-C_6H_4$	191-192	ber. 55,2 gef. 55,2 $C_{23}H_{20}O_5N_2S_3$	4,0 4,1	5,6 5,8 M = 501	16,0 16,3	19,2 19,1	-	-

909886/0095

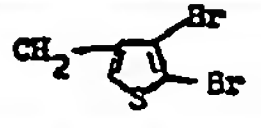
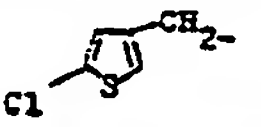
2831850

BASF Aktiengesellschaft

- 26 -

O.Z. 0050/033304

Formel 1 ($R^3 = H$)

Beispiel Nummer	R^1	R^2	X	Ar	Po °C	C	H	N	Analyse O	S	Cl	Br
5	19		H	O	C_6H_5	229-230	ber. 43,2 gef. 43,6 $C_{22}H_{16}O_5N_2S_2Br_2$	2,5 2,9 M = 612	4,6 4,6 M = 612	13,1 13,2 10,5 10,0	-	26,1 25,4
	20	$p-Br-C_6H_4-CH_2-$	H	O	C_6H_5	197-199	ber. 54,7 gef. 54,6 $C_{24}H_{19}O_5N_2S_2Br$	3,6 3,9 M = 527	5,3 5,3 M = 527	15,2 15,6 6,1 5,9	-	15,1 15,1
10	21	$p-Br-C_6H_4-CH_2-$	H	S	C_6H_5	203-204	ber. 53,0 gef. 53,2 $C_{24}H_{19}O_4N_2S_2Br$	3,8 3,6 M = 503	15,2 5,0 M = 503	11,8 11,5 11,8 12,0	-	14,7 14,5
	22	$p-CH_3O-C_6H_4-CH_2-$	H	S	C_6H_5	207-208	ber. 60,7 gef. 60,6 $C_{25}H_{22}O_5N_2S_2$	4,5 4,6 M = 495	5,7 5,6 M = 495	16,2 16,2 13,0 12,7	-	-
	23	$o-CH_3O-C_6H_4-CH_2-$	H	S	C_6H_5	209-210	ber. 53,0 gef. 52,9 $C_{24}H_{19}O_4N_2S_2Br$	3,5 3,5 M = 543,5	5,2 5,0 M = 543,5	11,8 11,6 11,8 11,9	-	14,7 14,5
15	24		H	S	C_6H_5	186-187	ber. 52,3 gef. 52,1 $C_{22}H_{17}O_4N_2S_3Cl$	3,4 3,5 M = 505	5,6 5,6 M = 505	12,7 12,8 19,0 18,8	7,0 7,3	-
	25	$p-CN-C_6H_4-CH_2-$	H	S	C_6H_5	118-120	ber. 61,3 gef. 61,0 $C_{25}H_{19}O_4N_3S_2$	3,9 4,0 M = 490	8,6 8,7 M = 490	13,1 13,0 13,1 12,9	-	-
20	26	$m-CH_3-C_6H_4-CH_2-$	H	S	C_6H_5	178-180	ber. 62,7 gef. 62,6 $C_{25}H_{22}O_4N_2S_2$	4,5 4,6 M = 479	5,9 5,9 M = 479	13,4 13,8 13,4 13,1	-	-
	27	$p-CO_2H-C_6H_4-CH_2-$	H	S	C_6H_5	266-268	ber. 59,0 gef. 59,2 $C_{25}H_{20}O_6N_2S_2$	4,0 4,3 M = 509	5,8 5,6 M = 509	18,8 18,9 12,6 12,3	-	-

25

30

35

909886/0095

Beispiel 28

Nach der folgenden allgemeinen Vorschrift C) wird die Verbindung des Beispiels 8 in den Methylester übergeführt:

5

- C) 0,2 Mol der Carbonsäure und 800 ml halokonzentrierte methanolische Salzsäure werden ca. 24 Stunden lang auf 50°C erhitzt. Das Ende der Reaktion wird dünn-schichtchromatographisch überprüft. Danach wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeengt und durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt.

10

Ausbeuten: 70-95%

Fp.: 151-154°C

$C_{25}H_{22}O_4N_2S_2$ M = 479

15

Analyse:	C	H	O	N	S
ber.:	62,7	4,5	13,3	5,8	13,4
gef.:	62,9	4,7	13,2	5,8	13,1

20 Beispiele 29 bis 31

Die Verbindungen der Beispiele 29 bis 31 werden nach folgendem Verfahren D) dargestellt:

- 25 D) 0,02 Mol Thioäther der Formel 1 ($R^3 = H$, $X = S$), 200 ml Eisessig und 17 ml 30%iges Wasserstoffperoxyd werden bei Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung auf 1 l Eiswasser gegeben, das ausgefallene Produkt abgesaugt und nach dem Trocknen
- 30 aus Methanol umkristallisiert. Ausbeuten: 70-95%

35

Formel 1: $R^2, R^3 = H, X = SO$


Beispiel Nr.	R^1	Ar	Fp °C
29	$C_6H_5-CH_2-$	C_6H_5	218 - 219

Analyse:	C	H	O	N	S
ber.	60.0	4.2	16.6	5.8	13.3
gef.	59.8	4.5	16.8	5.8	13.2



30	$C_6H_5-CH_2-$	p-Cl- C_6H_4	214 - 215
	$C_{24}H_{19}O_5N_2S_2Cl$	M = 515	

Analyse:	C	H	O	N	S	Cl
ber.	56.0	3.7	15.5	5.4	12.4	6.9
gef.	56.1	3.8	15.8	5.6	12.4	7.0

31	 - CH_2-	p- $CH_3-C_6H_4$	226 - 227
	$C_{23}H_{20}O_5N_2S_3 \cdot 0,5 H_2O$	M = 510	

Analyse:	C	H	O	N	S
ber.	54.2	4.2	17.3	5.5	18.9
gef.	54.7	4.3	17.4	5.7	18.7

Beispiel 32

Formel 1: $R^1 = C_6H_5CH_2, R^2 = H, R^3 = C_2H_5, X = SO,$ Ar = p-Cl- C_6H_4

4 g der freien Säure aus Beispiel 30 werden in einer Mischung
von 100 ml absolutem Äthanol und 1 ml konz. Schwefelsäure

2831850

BASF Aktiengesellschaft

- 29 -

O.Z. 0050/033304

8 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird dann auf 50 ml eingeeengt und der Rückstand auf 200 ml Eiswasser gegeben.

Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser und dann mit n-Hexan gewaschen, getrocknet und aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert. Ausbeute: 90%

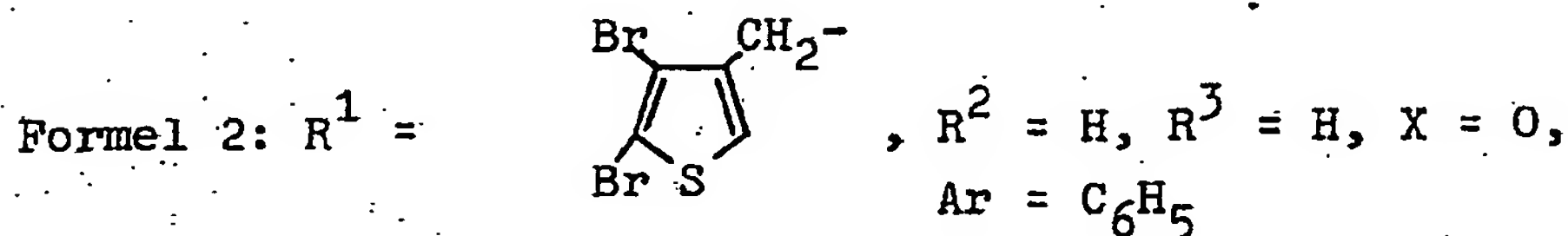
Ausbeute: 3,6 g Fp.: 158 - 159°C

$C_{26}H_{23}O_5N_2S_2Cl$ M = 543

10

Analyse:	C	H	O	N	S	Cl
ber.	57.5	4.3	14.7	5.2	11.8	6.5
gef.	57.7	4.3	15.0	5.4	11.6	6.5

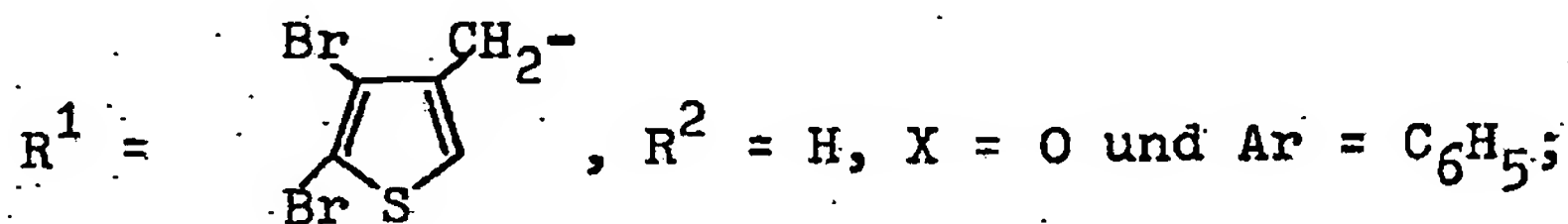
15 Beispiel 33



20

Durch Umsetzung von 3-Amino-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoesäure mit 4,5-Dibrom-3-brommethyl-thiophen in abs. Äthanol und anschließender Verseifung erhält man nach literaturbekannter Vorschrift (P. W. Feit, J. Med. Chem. 14, 432 (1971)) eine Verbindung der Formel 2 mit

25



30

Fp.: 241 - 242°C

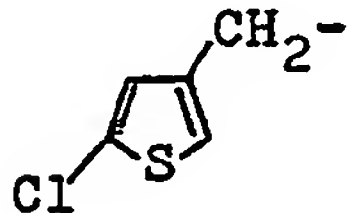
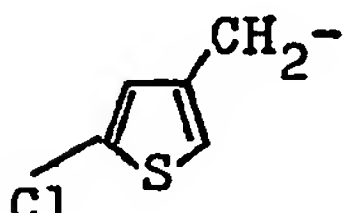
$C_{18}H_{14}O_5N_2S_2Br_2$ M = 562

Analyse:	C	H	O	N	S
ber.:	38.4	2.5	14.2	5.0	11.4
gef.	38.4	2.8	14.0	4.9	11.1

35

909886/0095

Die folgenden Beispiele 34 bis 39 werden entsprechend Beispiel 33 hergestellt:

5	Bei- spiel Nr.	Formel 2 ($R^2 = H$, $Ar = C_6H_5$)		X	Fp [°C]	Analyse					
		R^1				C	H	O	N	S	Cl
10	34	$p-CH_3O-C_6H_4-CH_2$	S	234-235	ber. 56.7 gef. 56.8	4.5 4.8	18.0 18.3	6.3 6.4	14.4 14.4		
					$C_{21}H_{20}O_5N_2S_2$				M = 445		
15	35	$p-CH_3O-C_6H_4-CH_2$	O	261-262	ber. 58.9 gef. 58.7	4.8 5.0	22.4 22.7	6.5 6.5	7.5 7.4		
					$C_{21}H_{20}O_6N_2S$				M = 428,4		
20	36		S	224-225	ber. 47.5 gef. 47.1	3.3 3.6	14.1 14.6	6.6 6.2	21.1 20.8	7.8 7.2	
					$C_{18}H_{15}O_4N_2S_3Cl$				M = 455		
25	37		O	261-262	ber. 49.3 gef. 49.9	3.4 3.6	18.2 17.9	6.4 6.5	14.6 14.2	8.1 8.0	
					$C_{18}H_{15}O_5S_2N_2Cl$				M = 439		
30	38	$p-Br-C_6H_4-CH_2$	O	289-291	(als Mono-Na-Salz)						
	39	$p-Br-C_6H_4-CH_2$	S	288-290	(als Mono-Na-Salz)						

Durch Umsetzung von 3-Amino-4-phenoxy (bzw. phenylthio oder anilino)-5-sulfamoylbenzoesäure mit den entsprechenden substituierten Benzylbromiden in wäßriger Phase bei konstantem pH-Wert nach literaturbekanntem Verfahren (P.W. Feit, J. Med. Chem. 14, 432 (1971) wird ein Teil der Verbindungen der Formel 2 dargestellt. Nähere Daten siehe unter Beispiel 110 bis 113.

Beispiel 40

3-Benzylamino-4-phenylthio-5-(pyrrol-1-yl)-sulfonyl-benzoesäuremethylester

5 Formel 1: $R^4 = CH_3$, $X = S$, $Ar = C_6H_5$
 $R^1 = C_6H_5-CH_2-$

10 Man läßt zu einer Lösung von 2,0 g 3-Benzoylamino-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonyl-benzoesäuremethylester in 17 ml absolutem Äthylenglykoldimethyläther 1 ml Bortrifluorid-ätherat und anschließend eine Suspension von 0,24 g Natriumborhydrid in 15 ml absolutem Äthylenglykoldimethyläther zutropfen und läßt bei Raumtemperatur rühren. Dann wird mit
 15 wenig Wasser überschüssiges Reduktionsmittel zerstört und das Produkt durch Zusatz von 50 ml Wasser ausgefällt. Nach Abfiltrieren und Waschen mit Wasser und Hexan erhält man
 1,8 g 3-Benzylamino-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonyl-benzoesäuremethylester vom Fp.: $151 - 153^\circ C$ $C_{25}H_{22}N_2O_4S_2$
 20 $M = 479$ Ausbeute: 95%

Analyse:	C	H	N	O	S
ber.	62.7	4.6	5.8	13.3	13.4
gef.	62.9	4.7	5.8	13.2	13.1

25 Beispiele 41-55 werden analog der Vorschrift in Beispiel 40 hergestellt, wobei Ausbeuten von 80-95% erhalten werden.

30

35

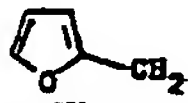
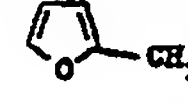



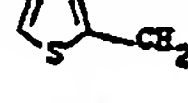


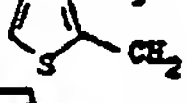


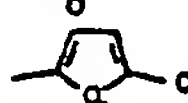


2831850

BASF Aktiengesellschaft

- 32 -

O.Z. 0050/033304

Formel 1 ($R^2 = H$, $R^3 = CH_3$, $AR = C_6H_5$)

Beispiel Nummer	R^1	X	Sp °C	C	H	O	N	S	Cl	Br
5										
41	<chem>C6H5CH2-</chem>	NH	158-159	ber. 65,1 gef. 65,3 $C_{25}H_{23}O_4N_3S$	5,0 5,0 M = 462	13,9 14,2	9,1 9,3	6,9 6,9		
42		S	111-112	-						
43		NH	129-130	ber. 61,2 gef. 60,9 $C_{23}H_{21}O_5N_3S$	4,7 4,8 M = 452	17,7 17,5	9,3 9,5	7,1 7,1		
10										
44		S	116-119	-						
45		NH	138-139	ber. 61,2 gef. 60,9 $C_{23}H_{21}O_5N_3S$	4,7 4,7 M = 452	17,7 17,9	9,3 9,3	7,1 7,0		
46		S	140-141	ber. 57,0 gef. 57,1 $C_{23}H_{20}O_4N_2S_3$	4,2 4,3 M = 485	13,2 13,3	5,8 5,9	19,8 19,6		
15										
47		NH	152-153	ber. 59,1 gef. 58,8 $C_{23}H_{21}O_4N_3S_2$	4,5 4,5 M = 468	13,7 13,7	9,0 9,3	13,7 13,5		
48		O	150-151	-						
49		O	129-130	ber. 50,5 gef. 50,9 $C_{23}H_{19}O_5S_2Br$	3,5 3,9 M = 507	14,6 14,5	5,1 5,1	11,7 11,7	-	14,6 14,5
50		O	108-110	ber. 59,7 gef. 59,5 $C_{24}H_{24}O_5N_2S_2$	4,6 4,8 M = 482	16,5 16,6	5,9 5,7	13,3 12,9		
20										
51		O	124-125	ber. 61,8 gef. 61,6 $C_{24}H_{22}O_6N_2S$	4,7 4,8 M = 466	20,6 20,3	6,0 6,0	6,9 6,8		
52		S	141-142	-						
53		O	131-132	ber. 61,0 gef. 60,9 $C_{23}H_{20}O_6N_2S$	4,4 4,4 M = 452	21,2 21,0	6,2 6,1	7,0 6,9		
25										
54		NH	126-127	ber. 52,1 gef. 52,1 $C_{23}H_{20}O_5N_3SBr$	3,9 3,9 M = 530	15,1 15,1	7,9 8,1	6,1 6,1	-	15,1 15,1
55		NH	149-150	ber. 59,1 gef. 59,0 $C_{23}H_{21}O_4N_3S_2$	4,5 4,7 M = 468	13,7 13,5	9,0 9,2	13,7 13,5		
30										
35										

909886/0095

Beispiel 56

3-Benzylamino-4-phenylthio-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)-
benzoesäure

5

Formel 1: $R^1 = C_6H_5-CH_2$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $X = S$, $Ar = C_6H_5$

Eine Lösung von 1,0 g 3-Benzylamino-4-phenylthio-5-
pyrrol-1-yl-sulfonyl-benzoesäuremethylester in 70 ml
10 Äthanol wird mit einer Lösung von 0,083 g NaOH in 30 ml
Wasser versetzt und zunächst 4 Stunden bei Raumtempera-
tur, dann zur Vervollständigung der Reaktion 1 Stunde bei
40°C gerührt. Nach Abziehen des Äthanol im Vakuum wird die
wäßrige Phase mit verdünnter Salzsäure angesäuert und das
15 Produkt abfiltriert und aus Essigester umkristallisiert.
Man erhält 3-Benzylamino-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sul-
fonylbenzoesäure vom Fp. 218 - 220°C. Ausbeute: 60%.

20 Beispiel 57-71

Analog Beispiel 56 werden die Verbindungen der Beispiele 41
bis 55 in die Carbonsäuren der allgemeinen Formel 1,
 $R^2 = H$, $R^3 = H$, $Ar = C_6H_5$ übergeführt, wobei Ausbeuten von
25 60 bis 96% erhalten werden.

30

35

2831850

BASF Aktiengesellschaft

- 34 -

O.Z. 0050/033304

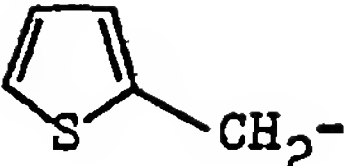
Formel 1 ($R^2, R^3 = H, AR = C_6H_5$)

Beispiel Nummer	R^2	X	Fp °C	C	H	O	N	S	Cl	Br
5	57	<chem>C6H5CH2-</chem>	NH	228-230	ber. 64,4 gef. 54,6 $C_{24}H_{21}O_4N_3S$	4,7 4,9 M = 448	14,3 14,5	9,4 9,0	7,2 7,2	
	58	<chem>c1ccoc1CH2-</chem>	S	184-185	ber. 58,1 gef. 57,9 $C_{22}H_{18}O_5N_2S_2$	4,0 4,1 M = 454,5	17,6 17,7	6,1 6,2	14,1 13,9	
	59	<chem>c1ccoc1CH2-</chem>	NH	186-187	ber. 60,4 gef. 60,6 $C_{22}H_{19}O_5N_3S$	4,4 4,4 M = 437	13,3 13,3	9,6 9,9	7,3 7,3	
10	60	<chem>c1ccoc1CH2-</chem>	S	202-203	ber. 58,1 gef. 57,9 $C_{22}H_{18}O_5N_2S_2$	4,0 4,1 M = 454,5	17,6 18,0	6,1 6,3	14,1 13,9	
	61	<chem>c1ccoc1CH2-</chem>	NH	195-196	ber. 60,4 gef. 60,3 $C_{22}H_{19}O_5N_3S$	4,4 4,6 M = 437	13,3 13,5	9,6 9,9	7,3 7,2	
15	62	<chem>c1ccsc1CH2-</chem>	S	201-202	ber. 56,2 gef. 56,2 $C_{22}H_{19}O_4N_2S_3$	3,9 3,9 M = 471	13,5 13,7	6,0 6,0	20,4 19,8	
	63	<chem>c1ccsc1CH2-</chem>	NH	205-206	ber. 58,3 gef. 58,3 $C_{22}H_{19}O_4N_3S_2$	4,2 4,4 M = 454	14,1 13,9	9,3 9,5	14,1 13,9	
	64	<chem>Brc1cc(OC)cc1CH2-</chem>	O	169-170	ber. 51,1 gef. 52,4 $C_{22}H_{17}O_6N_2S_2Br$	3,3 3,6 M = 517	13,6 13,5	5,4 4,3	6,2 6,0	15,4 14,6
20	65	<chem>Brc1ccsc1CH2-</chem>	O	190-191	ber. 49,5 gef. 50,7 $C_{22}H_{17}O_5N_2S_2Br$	3,2 3,5 M = 533	15,0 14,8	5,3 5,2	12,0 11,4	15,0 14,6
	66	<chem>Cc1ccsc1CH2-</chem>	O	189-190	ber. 59,0 gef. 59,1 $C_{23}H_{20}O_5N_2S_2$	4,3 4,4 M = 468,5	17,1 17,1	6,0 6,3	13,7 13,8	
25	67	<chem>Cc1cc(OC)cc1CH2-</chem>	O	167-168	ber. 61,4 gef. 61,1 $C_{23}H_{20}O_6N_2S$	4,7 4,8 M = 452	21,1 21,2	6,1 6,2	7,2 7,1	
	68	<chem>BrC1=CC=C(C=C1)SCC</chem>	S	202-203	ber. 48,1 gef. 48,1 $C_{22}H_{17}O_4N_2S_3Br$	3,1 3,2 M = 454	11,7 11,7	5,1 5,1	17,5 17,1	14,5 15,0
	69	<chem>c1ccoc1CH2-</chem>	O	166-167	ber. 60,3 gef. 60,2 $C_{22}H_{18}O_6N_2S$	4,1 4,3 M = 438	21,9 21,9	6,4 6,6	7,3 7,3	
30	70	<chem>BrC1=CC=C(C=C1)OC</chem>	NH	189-190	ber. 50,3 gef. 50,5 $C_{22}H_{18}O_5N_3SBr$	3,6 3,9 M = 525	16,7 15,5	8,0 7,9	6,1 6,0	15,2 15,0
	71	<chem>c1ccsc1CH2-</chem>	NH	201-202	ber. 58,3 gef. 58,4 $C_{22}H_{19}O_4N_3S_2$	4,2 4,4 M = 454	14,1 14,3	9,3 9,5	14,1 14,0	

35

909886/0095

Beispiel 72

Formel 1: $R^1 =$ , $R^2 = H, R^3 = H, X = SO$

5

Ar = C₆H₅)

Ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 62 wurde die Substanz analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift D

10 hergestellt. Ausbeute: 75%

Fp.: 199-201°C

	C	H	O	N	S
ber.	54,3	3,7	16,4	5,7	19,7
15 gef.	54,1	3,8	16,6	5,7	19,3
	C ₂₂ H ₁₈ O ₅ N ₂ S ₃ M = 486,6				

Beispiel 73

20 3-Benzoylamino-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonyl-benzoesäuremethylester

a) 4-Chlor-5-chlorsulfonyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

25 Formel 5: Y, Z = Cl, R⁴ = CH₃
 50 g 4-Chlor-5-chlorsulfonyl-3-nitro-benzoesäure wird in 600 ml halbkonzentrierter methanolischer HCl-Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen im Vakuum auf 100 ml wird das ausgefallene Produkt ab-

30 filtriert und mehrmals mit Äther gewaschen. Man erhält 4-Chlor-5-chlorsulfonyl-3-nitro-benzoesäuremethylester vom Fp.: 92 - 94°C. Ausbeute: 78%

C₈H₅Cl₂NO₆S M = 314

35

Analyse:	C	H	Cl	N	O	S
ber.	30.6	1.6	22.5	4.4	30.6	10.2
gef.	30.7	1.9	22.2	4.4	30.9	10.0

5 b) 4-Chlor-3-nitro-5-pyrrol-1-yl-sulfonyl-benzoesäuremethylester

Formel 7: $Z = \text{Cl}$, $R^4 = \text{CH}_3$

10 Zu 1 l absolutem Tetrahydrofuran (THF) werden zunächst 10 g metallisches Kalium und anschließend eine Lösung von 21 ml Pyrrol in 50 ml THF zugegeben. Man kocht bis zum Verschwinden des Kaliums am Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur läßt man in 30 bis 60 Minuten eine Lösung von 62 g 4-Chlor-5-chlor-sulfonyl-3-nitro-benzoesäuremethylester in 500 ml THF zutropfen und über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel bei 30 bis 35°C im Vakuum größtenteils abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und zweimal mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird die organische Lösung mit Aktivkohle aufgeköcht und filtriert. Nach Einengen im Vakuum fällt das Produkt aus. Man erhält nach Filtration 4-Chlor-3-nitro-5-pyrrol-1-yl-sulfonyl-benzoesäuremethylester vom Fp.: 136 - 137°C Ausbeute: 70%

15 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ M = 345

20

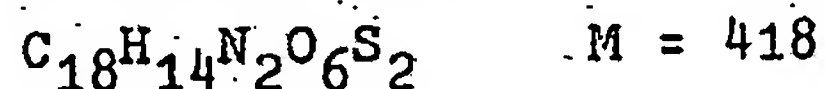
Analyse:	C	H	Cl	N	O	S
ber.	41.8	2.6	10.2	8.1	27.8	9.3
gef.	42.0	2.8	10.0	8.3	27.4	9.1

30 c) 3-Nitro-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonyl-benzoesäuremethylester

Formel 8: $R^4 = \text{CH}_3$, $X = \text{S}$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$

35 Eine Suspension von 13 g Natriummethylat in 440 ml absolutem THF wird unter Rühren bei Raumtemperatur in

einer N_2 -Atmosphäre mit einer Lösung von 24,5 ml Thio-¹
phenol in 100 ml wasserfreiem THF versetzt. Anschlie-
ßend werden 72 g 4-Chlor-3-nitro-5-pyrrol-1-yl-
sulfonylbenzoesäuremethylester in 220 ml absolutem THF
zugetropft und bei Raumtemperatur bis zum dünn-
schicht-
chromatografisch bestimmten Ende der Reaktion gerührt.
Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsver-
dampfer wird der Rückstand mehrmals mit Hexan ausgezo-
gen und anschließend aus Essigester/Methanol umkristal-
lisiert. Man erhält 3-Nitro-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-
sulfonyl-benzoesäuremethylester vom Fp.: 153 - 154°C
Ausbeute: 45%



15	Analyse:	C	H	N	O	S
	ber.	51.6	3.3	6.6	22.9	15.3
	gef.	51.7	3.6	6.8	22.7	14.9

d) 3-Amino-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonylbenzoe-
säuremethylester

Formel 9: $R^4 = CH_3$, $X = S$, $Ar = C_6H_5$
20 g 3-Nitro-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonylbenzoe-
säuremethylester werden in 1 l Essigester in Gegenwart
von 2 g Palladium/Aktivkohle zunächst bei Raumtempera-
tur dann bei 40 - 50°C hydriert. Nach Abfiltrieren des
Kontaktes und Einengen des Filtrats im Vakuum wird der
Rückstand mit Methylenchlorid über eine Kieselgelsäule
chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen wer-
den vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus
Methanol umkristallisiert. Man erhält 3-Amino-4-phenyl-
thio-5-pyrrol-1-yl-sulfonylbenzoesäuremethylester vom
Fp.: 118 - 119°C. Ausbeute: 80%



Analyse:	C	H	N	O	S
ber.	55.6	4.1	7.2	16.5	16.5
gef.	55.7	3.9	7.2	16.8	16.3

- 5 e) 3-Benzoylamino-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonylbenzo-
zoesäuremethylester

Formel 4: $R^4 = CH_3$, $X = S$, $Ar = C_6H_5$, $R^6 = C_6H_5$

10 5 g 3-Amino-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonylbenzoe-
säuremethylester, gelöst in 25 ml wasserfreiem Dioxan,
werden mit 1,4 ml Pyridin und einer Lösung von 7,2 g
Benzoylchlorid in 30 ml Aceton versetzt und bei Raum-
temperatur, später bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel
wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Methylen-
chlorid aufgenommen und mit verdünnter Natriumhydro-
gencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Na-
triumsulfat wird das Lösungsmittel im Rotationsverdamp-
fer abgezogen und aus Methanol/Methylenchlorid umkri-
stallisiert. Man erhält 3-Benzoylamino-4-phenyl-
-thio-5-pyrrol-1-yl-sulfonylbenzo-
20 säuremethylester vom
Fp.: 210-211°C. Ausbeute: 59%





$C_{25}H_{20}N_2O_5S_2$ M = 492,6

Analyse:	C	H	N	O	S
25 ber.	61,0	4,1	5,7	16,2	13,0
gef.	61,2	4,4	5,8	16,3	12,8

Beispiele 74-76

- 30 Nach der Vorschrift e) in Beispiel 73 werden die folgenden
Verbindungen aus den Verbindungen der allgemeinen Formel 9
($R^4 = CH_3$, $Ar = C_6H_5$) hergestellt, wobei Ausbeuten von
55-93% erhalten werden.

Formel 4 ($R^4 = CH_3$, $Ar = C_6H_5$)

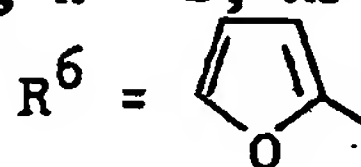
Beispiel Nr.	R ⁶	X	Fp °C	Analyse					
				C	H	O	N	S	
5	74	C ₆ H ₅	NH	191-192	ber. 63,1 gef. 63,0 C ₂₅ H ₂₁ O ₅ N ₃ S	4,5 4,5	16,8 16,7	8,8 8,9	6,7 6,7
							M = 476		
10	75		S	165-167	ber. 57,2 gef. 57,5 C ₂₃ H ₁₈ O ₆ N ₂ S ₂	3,7 3,8	19,9 19,6	5,8 5,7	13,3 13,1
							M = 482,5		
	76		NH	182-183	ber. 59,3 gef. 59,1 C ₂₃ H ₁₉ O ₆ N ₃ S	4,1 4,2	20,6 20,1	9,0 9,2	6,9 6,9
							M = 465		
15	77		NH	193-194	ber. 57,4 gef. 57,0 C ₂₃ H ₁₉ O ₅ N ₃ S ₂	4,0 4,1	16,6 16,8	8,7 8,9	13,3 13,1
							M = 482		
	78		O	224-225	ber. 54,8 gef. 54,4 C ₁₉ H ₁₆ O ₇ N ₂ S	3,9 3,9	26,9 26,8	6,7 6,8	7,7 7,6
							M = 416		

Beispiel 79

20

3-(2-Furfuroylamino)-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonyl-
benzoesäuremethylester

Formel 4: $R^4 = CH_3$, $X = S$, $Ar = C_6H_5$



25

Zu einer Lösung von 5 g 3-Amino-4-phenylthio-5-pyrrol-1-
-yl-sulfonylbenzoesäuremethylester und 1,4 ml N,N-Dimethyl-
anilin in 25 ml wasserfreiem Dioxan werden 3,4 g 2-Furfuroyl-
chlorid, gelöst in 30 ml Dioxan, zugetropft. Nach 3-8 Stun-
den Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt, der
Rückstand in Methylenchlorid gelöst, die organische Phase
mit Wasser und verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung ge-
waschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsver-
dampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach Umkristallisation
aus Methylenchlorid/Methanol erhält man 5 g 3-(2-Furfuroyl-

35

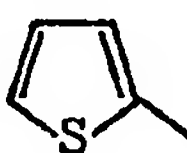
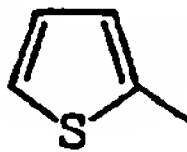
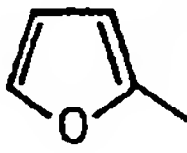
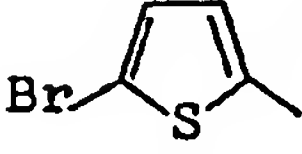
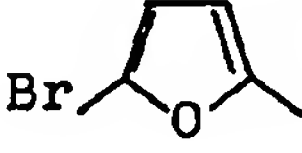
3-Amino-4-phenylthio-5-pyrrol-1-yl-sulfonylbenzoesäure-
-methylester vom Fp.: 165-167°C. Ausbeute: 87%

Beispiele 80 bis 84

5

Analog der Vorschrift aus Beispiel 79 werden aus den Verbindungen der allgemeinen Formel 9 ($R^4 = CH_3$, $Ar = C_6H_5$) die folgenden Verbindungen in Ausbeuten von 75-96% erhalten.

10

Beisp. Nr.	R^6	X	Fp °C	Analyse					
				C	H	O	N	S	Br
80		S	196-197	ber. 55,4 gef. 55,3	3,6 3,7	16,0 15,8	5,6 5,6	19,3 18,9	
				$C_{23}H_{18}N_2O_5S_2$ M = 499					
81		NH	185-186	ber. 57,4 gef. 57,3	4,0 3,9	16,6 16,6	8,7 9,0	13,3 13,2	
				$C_{23}H_{19}O_5N_3S_2$ M = 482					
82		NH	160-161	ber. 59,3 gef. 59,0	4,1 4,1	20,6 20,3	9,0 9,1	6,9 6,8	
				$C_{23}H_{19}N_3O_6S$ M = 465,6					
83		S	187-188	ber. 47,8 gef. 48,1	3,0 3,3	13,8 13,8	4,9 4,9	16,7 16,4	
				$C_{23}H_{17}O_5N_2S_3Br$ M = 577					
84		NH	177-178	ber. 50,7 gef. 50,6	3,3 3,5	17,6 17,0	7,7 7,8	5,9 5,8	14,7 15,0
				$C_{23}H_{18}O_6N_3SBr$ M = 544					

Beispiel 85

3-Benzoylamino-4-phenylthio-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)-benzoesäure-methylester

a) 3-Amino-4-chlor-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)-benzoesäure-methylester

35

Formel 13: $R^4 = CH_3$, $Z = Cl$

909886/0096

5 Eine Lösung von 55 g 4-Chlor-3-nitro-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)-benzoesäuremethylester (s. Beispiel 73 b) in 800 ml Essigester wird in Gegenwart von 5,0 g Palladium/Aktivkohle (10 % Pd) bei 20 - 40°C bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme hydriert (Dauer ca. 7 Stunden). Nach Abtrennen des Katalysators wird das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Essigester/Methanol (9/1) umkristallisiert. Man erhält den 3-Amino-4-chlor-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)-benzoesäuremethylester vom Fp.: 178 - 181°C. Ausbeute: 70%

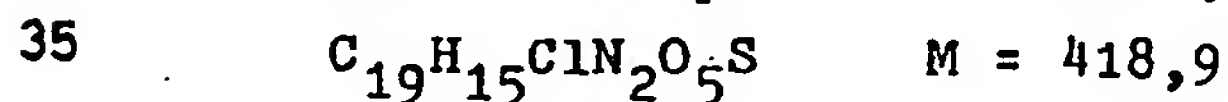


	Analyse:	C	H	N	O	S	Cl
	ber.	45.8	3.5	8.9	20.3	10.2	11.3
15	gef.	45.3	3.4	8.9	20.8	9.9	11.2

b) 3-Benzoylamino-4-chlor-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)benzoesäuremethylester

20 Formel 14: $\text{R}^4 = \text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{Cl}$, $\text{R}^6 = \text{C}_6\text{H}_5$

25 Eine Lösung von 10,0 g 3-Amino-4-chlor-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)benzoesäuremethylester in 64 ml wasserfreien Dioxan wird mit 3,2 ml Pyridin versetzt, anschließend wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 8,9 g Benzoylchlorid in 64 ml Aceton zugetropft. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, engt im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Essigester auf. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man 6,4 g 3-Benzoyl-amino-4-chlor-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)-benzoesäuremethylester vom Fp.: 181 - 182°C. Ausbeute: 61%



Analyse:	C	H	Cl	N	S
ber.	54.4	3.6	8.5	6.7	7.7
gef.	54.3	3.4	8.5	7.0	7.7

- 5 c) 3-Benzoylamino-4-phenylthio-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)benzoesäuremethylester

(Formel 4: $R^4 = CH_3$, $X = S$, R^6 , $Ar = C_6H_5$)

- 10 wird nach Vorschrift c) Beispiel 73 aus 87,4 g der oben erhaltenen Verbindung (Beispiel 85 b) hergestellt. Das Produkt wird aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert. Fp.: 210 - 211°C. Ausbeute: 93%

- 15 Die Beispiele 86 bis 87 werden analog zu der bei Beispiel 85 a) angegebenen Vorschrift ausgehend von Verbindungen der Formel 17 ($R^4 = H$, $E = NO_2$) durch katalytische Hydrierung erhalten:

Formel 17: $R^4 = H$, $E = NH_2$

20

Beispiel Nr.	D	Fp °C
86	SC_6H_5	212 - 216
87	NHC_6H_5	282 - 284

25

Beispiel 88

3-Benzylamino-4-chlor-5-(pyrrol-1-yl-sulfonyl)-benzoesäuremethylester

- 30 Formel 16: $R^4 = CH_3$, $Z = Cl$, $R^2 = H$,
 $R^1 = C_6H_5-CH_2-$

35

Zu einer Lösung von 1,0 g 3-Benzoylamino-4-chlor-5-(pyrrol-
1-yl-sulfonyl)-benzoesäuremethylester in 10 ml trockenem
Diglyme und 0,6 ml BF_3 -Ätherat wird bei Raumtemperatur eine
Lösung von 0,14 g NaBH_4 in 5 ml trockenem Diglyme zuge-
5 tropft. Nach 1 Stunde wird der NaBH_4 -Überschuß mit wenig
 H_2O zerstört, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat
unter Kühlung mit ca. 20 ml Wasser versetzt. Das ausgefal-
lene Produkt wird abgesaugt und einmal mit Wasser, dann
mit n-Hexan gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Methanol
10 erhält man sauberes Produkt vom Fp.: $143 - 145^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{SCl}$ M = 404,87 Ausbeut: 90%

Analyse:	C	H	N	O	S	Cl
ber.	56.4	4.2	6.9	15.8	7.9	8.7
15 gef.	56.4	4.4	7.0	16.2	7.9	8.7

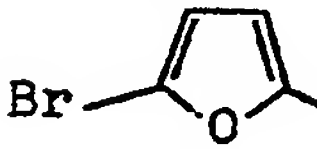
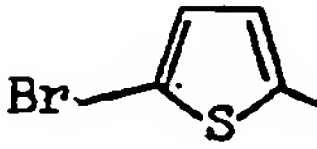
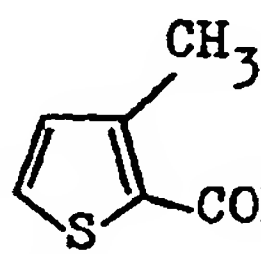
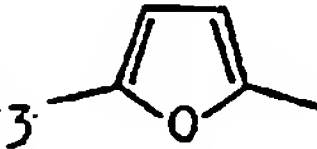

Die folgenden Beispiele 89 bis 100 werden durch Umsetzung
von einer Verbindung der Formel 18 nach der oben angegebenen
allgemeinen Arbeitsvorschrift A bzw. B in Ausbeuten von
20 50-90% erhalten.

25

30

35

Formel 17

	Beispiel Nr.	R ⁴	D	E	Allg. Arbeitsvor- schrift	Fp °C
5	89	H	Cl	NO ₂	A	223 - 225
	90	H	Cl	NO ₂	B	" "
	91	CH ₃	Cl	NO ₂	A	138 - 140
	92	H	SC ₆ H ₅	NO ₂	B	241 - 243
	93	H	NHC ₆ H ₅	NO ₂	B	264 - 267
10	94	CH ₃	Cl	C ₆ H ₅ CONH	A	182 - 183
	95	H	OC ₆ H ₅	NO ₂	A	180 - 182
	96	CH ₃	OC ₆ H ₅	Br-  -CONH	A	201 - 202
15	97	CH ₃	OC ₆ H ₅	Br-  -CONH	A	206 - 208
	98	CH ₃	OC ₆ H ₅	 -CONH	A	206 - 208
20	99	CH ₃	OC ₆ H ₅	CH ₃ -  -CONH	A	199 - 201
	100	CH ₃	OC ₆ H ₅	 -CONH	A	189 - 190

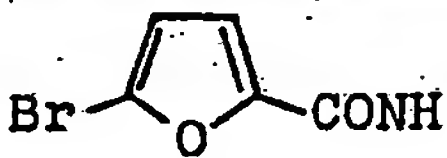
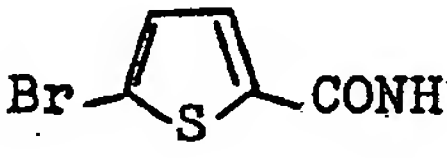
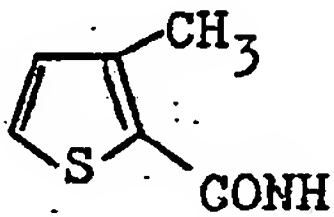
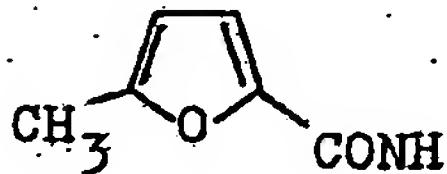
Beispiele 101 bis 104

30

Die Ausgangsverbindungen der Beispiele 96 - 98 werden aus 3-Amino-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoesäuremethylester durch Acylierung analog der Vorschrift des Beispiels 79 hergestellt, wobei Ausbeuten von 70-93% erhalten werden.

35

Formel 18 ($R^4 = CH_3$, $D = OC_6H_5$)

Beisp. Nr.	E	Fp °C	C	H	O	N	S	Br
5 101		241-243	ber. 46,1 gef. 46,7 $C_{19}H_{15}O_7N_2SBr$	3,0 3,5	22,6 23,3	5,7 5,5	6,5 5,9	16,1 15,0
10 102		236-237	ber. 44,6 gef. 45,7 $C_{19}H_{15}O_6N_2S_2Br$	3,0 3,6	18,8 20,0	5,5 5,2	12,5 11,4	15,6 14,6
103		221-222	ber. 53,8 gef. 53,6 $C_{20}H_{18}O_6N_2S_2$	4,0 4,0	21,5 22,1	6,3 6,4	14,3 14,0	-
15 104		208-209	ber. 55,8 gef. 55,9 $C_{20}H_{18}O_7N_2S$	4,2 4,9	26,0 26,8	6,5 6,2	7,5 6,9	-

Die Beispiele 105 bis 109 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift C erhalten, wobei bei den Beispielen 105 bis 107 von einer Verbindung der allgemeinen Formel 17 ($R^4 = H$) und bei den Beispielen 108 und 109 von einer Verbindung der allgemeinen Formel 9 ($R^4 = H$) ausgegangen wird.
Ausbeuten: 80-95%

Formel 17: $R^4 = CH_3$

Beispiel Nr.	E	D	Fp °C
30 105	NO_2	Cl	138-140
106	NO_2	SC_6H_5	154-157
107	NO_2	NHC_6H_5	135-136

Formel 9: $R^4 = CH_3$

Beispiel Nr.	E	D	Fp °C
-----------------	---	---	-------

5

108	NH ₂	SC ₆ H ₅	118-119
109	NH ₂	NHC ₆ H ₅	144-146

10

15

20

25

30

35

Formel 2 ($R^2 = H$)

Beispiel Nr.	R^1	X	Ar	Fp °C	C	H	O	S	N	Br
110	o-Br-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	S	C ₆ H ₅	223-225	ber. 48,7 gef. 48,5	3,5 3,7	13,0 13,2	13,0 12,8	5,7 5,8	16,2 16,3
					C ₂₀ H ₁₇ O ₄ N ₂ S ₂ Br			M = 493		
111	p-CN-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	S	C ₆ H ₅	270-272	ber. 57,4 gef. 57,3	3,9 4,0	14,6 15,0	14,5 14,4	9,6 10,0	-
					C ₂₁ H ₁₇ O ₄ N ₃ S ₂			M = 440		
112	p-CO ₂ H-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	S	C ₆ H ₅	303-304	ber. 55,0 gef. 54,8	3,9 4,2	20,9 21,1	13,9 13,7	6,1 6,2	-
					C ₂₁ H ₁₈ O ₆ N ₂ S ₂			M = 459		
113	m-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	S	C ₆ H ₅	211-212	ber. 58,8 gef. 58,8	4,7 4,7	14,9 15,0	14,9 14,7	6,5 6,8	-
					C ₂₁ H ₂₀ O ₄ N ₂ S ₂					

Die in den Beispielen 33, 36 und 37 verwendeten halogenierten Thiophenverbindungen können wie folgt erhalten werden.

Beispiel 1

5

In einem 2-Liter-Kolben werden 300 ml Isopropanol, 300 ml H_2O und 200 g 2,3-Dichlor-thiophen-4-aldehyd vorgelegt und innerhalb von 45 Minuten portionsweise mit 16 g $NaBH_4$ versetzt. Die Reaktion verläuft exotherm. Sie wird unter Kühlung bei 35 bis 40°C durchgeführt. Anschließend wird die zweiphasige Mischung 30 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt und mit 300 ml H_2O und 500 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit 250 ml CH_2Cl_2 nachextrahiert. Die organischen Phasen werden mit 15 250 ml H_2O gewaschen und eingeengt. Der ölige Rückstand wird mit Cyclohexan aufgenommen, worauf 182 g 2,3-Dichlor-4-hydroxymethyl-thiophen kristallin erhalten werden (87,3% d.Th.) Schmp. 63-65°C.

20 Beispiel 2

Wie in Beispiel 1 beschrieben, werden 124 g 2-Chlor-thiophen-4-aldehyd in 200 ml Isopropanol und 200 ml H_2O mit 12 g $NaBH_4$ reduziert und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wird durch Destillation gereinigt und ergibt neben 25 20 g Vor- und Nachlauf 83 g 2-Chlor-4-hydroxymethyl-thiophen, d.h. 77 % der Theorie, Sdp. 67-69°C/0,3 Torr.

Beispiel 3

30

Analog Beispiel 1 werden hergestellt:

	Sdp./Schmp.	Ausbeute
2-Brom-4-hydroxymethyl-thiophen	86-88°C/0,4 Torr	91 %
2,3-Dibrom-4-hydroxymethyl-thio-	79-82°C	83 %
35 phen.		

Beispiel 4

In einem 1-Liter-Kolben wird eine Mischung von 549 g 2,3-Dichlor-4-hydroxymethyl-thiophen und 450 ml CHCl_3 vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und bei 0 bis 5°C innerhalb 1 Stunde mit einer Mischung von 271 g PBr_3 und 50 ml CHCl_3 versetzt. Die Lösung wird 1 Stunde nachgerührt und anschließend auf Eis gegeben. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird 2 mal mit wenig Äther nachextrahiert. Die organischen Phasen werden unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand mit wenig Triäthylamin bei $58-60^\circ\text{C}/0,1$ Torr destilliert.

Analog werden die folgenden Brommethylthiophene hergestellt:

	Sdp.	Ausbeute
2-Brom-4-brommethyl-thiophen	$88-90^\circ\text{C}/0,7$ Torr	55 %
2-Chlor-4-brommethyl-thiophen	$61-62^\circ\text{C}/0,4$ Torr	75 %
2,3-Dibrom-4-brommethyl-thiophen	Rohprodukt	96 %